

- tron, 2015, 67(5): 608-614.
- [24] Swanson C, D'andrea A. Lateral flow assay with near-infrared dye for multiplex detection[J]. Clin Chem, 2013, 59(4): 641-648.
- [25] Zangheri M, Cevenini L, Anfossi L, et al. A simple and compact smartphone accessory for quantitative chemiluminescence-based lateral flow immunoassay for salivary cortisol detection[J]. Biosens Bioelectron, 2015, 64(2): 63-68.
- [26] Park JM, Jung HW, Chang YW, et al. Chemiluminescence lateral flow immunoassay based on Pt nanoparticle with peroxidase activity[J]. Anal Chim Acta, 2015, 853(1): 360-367.
- [27] Joung HA, Oh YK, Kim MG. An automatic enzyme immunoassay based on a chemiluminescent lateral flow immunosensor[J]. Biosens Bioelectron, 2014, 53(3): 330-335.
- [28] Kiba Y, Otani Y, Yasukawa T, et al. Electrochemical detection of redox species flowing in a nitrocellulose membrane and application to quantitative immunochromatography[J]. Electrochim Acta, 2012, 81(10): 14-19.
- [29] Du D, Wang J, Wang L, et al. Integrated lateral flow test strip with electrochemical sensor for quantification of phosphorylated cholinesterase: biomarker of exposure to organophosphorus agents[J]. Anal Chem, 2012, 84(3): 1380-1385.
- [30] Zhu X, Shah P, Stoff S, et al. A paper electrode integrated lateral flow immunosensor for quantitative analysis of oxidative stress induced DNA damage[J]. Analyst, 2014, 139(11): 2850-2857.
- [31] Akanda MR, Joung HA, Tamilavan V, et al. An interference-free and rapid electrochemical lateral-flow immunoassay for one-step ultrasensitive detection with serum[J]. Analyst, 2014, 139(6): 1420-1425.
- [32] Worsley GJ, Attree SL, Noble JE, et al. Rapid duplex immunoassay for wound biomarkers at the point-of-care[J]. Biosens Bioelectron, 2012, 34(1): 215-220.
- [33] Corstjens PL, De Dood CJ, Van Der Ploeg-Van Schip JJ, et al. Lateral flow assay for simultaneous detection of cellular- and humoral immune responses[J]. Clin Biochem, 2011, 44(14/15): 1241-1246.
- [34] Hong W, Huang L, Wang H, et al. Development of an up-converting phosphor technology-based 10-channel lateral flow assay for profiling antibodies against Yersinia pestis[J]. J Microbiol Methods, 2010, 83(2): 133-140.
- [35] Li CZ, Vandenberg K, Prabhulkar S, et al. Paper based point-of-care testing disc for multiplex whole cell bacteria analysis[J]. Biosens Bioelectron, 2011, 26(11): 4342-4348.
- [36] Ge XX, Asiri AM, Du D, et al. Nanomaterial-enhanced paper-based biosensors[J]. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2014, 58(6): 31-39.
- [37] Mudanyali O, Dimitrov S, Sikora U, et al. Integrated rapid-diagnostic-test reader platform on a cellphone[J]. Lab Chip, 2012, 12(15): 2678-2686.
- [38] Petryayeva E, Algar WR. Toward point-of-care diagnostics with consumer electronic devices: the expanding role of nanoparticles[J]. RSC Adv, 2015, 5(28): 22256-22282.

(收稿日期: 2016-06-07 修回日期: 2016-07-15)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.28.044

## 血栓负荷在肺栓塞中的临床意义\*

冯宗莲 综述, 秦志强<sup>△</sup> 审校

(广西壮族自治区人民医院呼吸内科, 南宁 530021)

[关键词] 肺栓塞; 血栓负荷; 心室功能障碍, 右; 预后

[中图分类号] R543.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)28-4011-04

肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是继心肌梗死和中风后的第三大常见心血管疾病<sup>[1]</sup>,是当前社会关注的重要医学领域和学术研究热点。据国内外流行病学调查研究结果,PE具有较高的发病率和病死率,且国内PE的发病率在逐年升高<sup>[2]</sup>,可能与肺通气灌注扫描、CT肺血管造影等诊断技术水平提高有关。PE主要是通过来源于下肢深静脉的栓子机械阻塞肺动脉及神经体液等因素介导其病情的发生发展。CT肺动脉血管造影(computed tomography pulmonary angiography, CTPA)可以直接显示肺动脉内的栓子在管腔内的位置、大小、形态及与管壁的情况以明确诊断,其诊断PE的敏感度和特异度高,

已经成为可疑PE患者的首选影像学检查方法。此外,CTPA通过显示栓子在肺动脉内的位置及阻塞程度定量评估血栓负荷,在PE中有着重要的临床意义。现综述如下。

### 1 肺栓塞血栓负荷及评估方法

血栓负荷即CT肺动脉阻塞指数,指通过CTPA显示栓子在肺动脉内的位置及阻塞程度,运用相关计算所得百分比表达全部肺动脉管腔被阻塞的程度。血栓负荷的评估方法有Qanadli评分、Mastora评分、Miller评分及Walsh评分等,最常用的有Qanadli评分<sup>[3]</sup>和Mastora评分<sup>[4]</sup>,皆以CTPA显示肺动脉充盈缺损程度评分。Qanadli评分将肺动脉阻塞程度转换成

\* 基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹基金资助项目(Z2015314)。 作者简介:冯宗莲(1989-),在读硕士,主要从事肺栓塞方面的研究。 <sup>△</sup> 通讯作者, Tel: 13978840819; E-mail: qinzhiquang148@sina.com。

一个百分数来计算,公式为: $[\sum(n \times d)/40] \times 100\%$ 。n 代表栓子所在位置的分值,将每侧肺分为 10 个肺段,各包括 10 支肺段动脉,上叶各 3 支,中叶(右肺)或舌叶(左肺)各 2 支,下叶各 5 支,1 支肺段动脉出现栓子记为 1 分,孤立的肺亚段动脉栓子被认为是相应的上一级肺段动脉部分阻塞,也记为 1 分。在肺段动脉以上动脉出现栓子时,分值等于其所属肺段动脉总数;d 代表栓子阻塞的程度(部分阻塞为 1 分,完全阻塞为 2 分)。Mastora 评分是根据肺动脉内有无栓子、栓子位置及肺动脉阻塞程度来计算。肺动脉阻塞指数用于 5 支纵隔肺动脉、6 支叶肺动脉、20 支段肺动脉,以各肺动脉管腔横截面阻塞的百分数分级记分:1 分, $<25\%$ ;2 分, $25\% \sim 49\%$ ;3 分, $50\% \sim 74\%$ ;4 分, $75\% \sim 99\%$ ;5 分, $100\%$ ,最后血栓负荷表达公式为 $[\sum(n \times d)/s] \times 100\%$ ,n 代表血累及肺动脉数(最小值为 1,最大值为 31),d 代表肺动脉横截面栓塞的程度(最小值为 1,最大值为 5),s 代表最大的阻塞评分(155 分)。这两种血栓负荷评估方法计算简单,可重复操作性强,目前临床应用广泛。

## 2 血栓负荷在肺栓塞中的临床意义

### 2.1 血栓负荷与 PE 患者合并右心功能不全

PE 患者的栓子堵塞肺动脉后,通过机械堵塞作用及神经反射和体液因素等引起肺动脉收缩,导致肺循环阻力增加,出现右心室扩大、右心功能不全(right ventricular dysfunction, RVD)、右心衰竭和体循环淤血等征象,导致 PE 患者常常合并有 RVD。研究指出,RVD 是急性 PE 早期死亡的主要原因,可作为患者早期死亡的独立和强有力的预测指标<sup>[5-6]</sup>。因此,早期发现 PE 患者合并 RVD 可以尽快制订合理的治疗方案,改善患者的预后。目前,超声心动图被推荐为诊断 RVD 的首选检查方法,不少研究应用右心室直径与左心室直径的比值(RV/LV)大于 1 作为诊断 RVD 的标准<sup>[7]</sup>。然而近年来研究表明,血栓负荷对评价 PE 患者合并 RVD 有着重要的临床意义。多项研究表明血栓负荷与 PE 患者的 RVD 指标 RV/LV  $> 1$  有着显著相关性<sup>[5-6,8]</sup>。Apfaltrer 等<sup>[9]</sup>回顾性分析 50 例连续性 PE 患者,通过 Qanadli 评分、Mastora 评分及 Mastora 评分中央肺动脉评分 3 种方法,发现 3 种血栓负荷评分与超声心动图横断面上的 RV/LV、四心腔面的 RV/LV 及 RV/LV 容积比均有相关性,且伴 RVD 的 PE 患者的 3 种血栓负荷均较高,而在受试者工作曲线下 3 种血栓负荷预测 RVD 的值分别为 0.69、0.73、0.77,但仅有 Mastora 评分中央肺动脉评分有可能进一步区分中重度 RVD 与无 RVD。将 107 例 PE 患者分为血栓负荷评分大于 18 分及血栓负荷评分小于 18 分两组,发现血栓负荷与多项右心功能评价指标具有相关性,且血栓负荷大于 18 分组与 RVD 指标的相关性更高,认为血栓负荷大于 18 是评估 PE 患者合并 RVD 的独立性预测指标。Furlan 等<sup>[6]</sup>通过直接测量栓子体积评估血栓负荷的方法发现,右心室扩张的 PE 患者的栓子体积(平均值为  $8\,371.8\text{ mm}^3$ )较右心室正常的 PE 患者的栓子体积大(平均值为  $638.4\text{ mm}^3$ ,  $P < 0.01$ ),血栓负荷与 RV/LV 比率呈正相关性( $r = 0.378$ ,  $P < 0.01$ )。在 PE 合并 RVD 患者与未合并 RVD 患者比较研究中发现 PE 合并 RVD 患者的血栓负荷高于未合并 RVD 患者的血栓负荷( $P < 0.01$ ),当 Qanadli 评分大于 47.5% 预测 PE 合并 RVD 的敏感度和特异度分别为 65.52% 和 57.89%,Mastora 评分大于 29% 预测 PE 合并 RVD 的敏感度和特异度分别为 70.69% 和 55.26%。然而在慢性 PE 患者的研究中<sup>[10]</sup>,发现血栓负荷与右心室射血分数、右心室舒张末期容积、室间隔厚度、右心室直径、RV/LV 均无相关性,与前面急性 PE 伴 RVD 的患者研究

结果不一致,可能是因为慢性 PE 引起的右心功能不全不仅与肺动脉阻塞的严重程度有关,也与慢性 PE 继发的复杂病理生理因素有关。结合上述研究结果,血栓负荷可以作为 PE 伴 RVD 的预测指标。

### 2.2 血栓负荷与 PE 的严重程度

目前,对 PE 严重程度的评估方法有临床评分、危险分层、实验室参数检测、超声和影像学检查等,快速和准确地评估 PE 患者的病情严重程度,有利于选择合理的治疗策略,改善 PE 患者的预后,降低病死率。近年来国内外均有学者报道血栓负荷可以用于评估 PE 患者的病情严重程度。研究显示当血栓负荷值为 40% 时,可以用于区分大面积 PE 和非大面积 PE,其敏感度和特异度分别为 72.7% 和 91.4%,因而认为血栓负荷可以作为评估 PE 患者病情严重程度的指标,指导 PE 的临床分类<sup>[11]</sup>。Jeebun 等<sup>[12]</sup>研究显示血栓负荷与 PE 患者的收缩压、心率、D-二聚体、肌钙蛋白 I 具有相关性;在组间比较中,收缩压小于 90 mm Hg 的 PE 患者的血栓负荷显著高于血压正常的 PE 患者的血栓负荷( $P < 0.01$ ),收缩压、心率、肌钙蛋白 I 这些作为 PE 早期危险分层的评估指标,对 PE 的病情严重程度有着重要意义,意味着血栓负荷从一定程度上具有评估 PE 患者病情的价值,可能将来可以与上述指标结合共同评估 PE 患者的危险分层。有学者<sup>[13]</sup>根据临床严重程度和治疗决策将 PE 患者分为严重 PE 组和非严重 PE 组,发现严重 PE 组的血栓负荷(43%)显著高于非严重 PE 组的血栓负荷(20%,  $P < 0.01$ ),表明血栓负荷可以评估 PE 患者的病情严重程度。国内研究同样认为血栓负荷可以用于评估 PE 的严重程度,且血栓负荷大于 60% 时出现更为严重的肺通气及换气功能受损<sup>[14]</sup>。因而血栓负荷对评估 PE 患者病情严重程度具有重要价值,可能可以与某些评价指标结合应用,作为更具有代表性的综合评估方案,准确判断 PE 患者的疾病情况,以便及时调整治疗方案,改善 PE 患者的预后。

### 2.3 血栓负荷与 PE 患者的预后

PE 患者多为急性发病,具有发病率高和病死率高的特点,及时诊治 PE 可以降低病死率,未经诊治的急性 PE 病死率高达 25%~30%,而及时诊治后的急性 PE 患者病死率可以降至 2%~8%<sup>[15]</sup>。目前,血栓负荷在评估 PE 患者的近期与远期预后价值上存在争议,尚无统一意见。Wu 等<sup>[16]</sup>研究报道了 PE 患者的血栓负荷与临床预后的关系,发现血栓负荷对预测 PE 患者的病死率有着重要意义,同时指出血栓负荷评分大于 60% 的 PE 患者病死率为 83%。随后不少学者做类似研究却发现血栓负荷与 PE 患者的病死率无相关性,认为血栓负荷不能评估 PE 患者的预后。Furlan 等<sup>[6]</sup>通过应用专用软件在 CTPA 图像上直接测量血栓体积及半定量方法评估血栓负荷发现,血栓负荷与 PE 患者短期病死率无相关性。比较 PE 患者生存组和死亡组之间的血栓负荷差异性,发现两组之间的血栓负荷无统计学差异,认为血栓负荷与 PE 患者的近期预后无明显相关性<sup>[17]</sup>。Meta 分析 2 215 例 PE 患者,结果显示综合各种评分方法评估的血栓负荷与 PE 患者的 1 个月和 3 个月的预后均无相关性<sup>[18]</sup>。一项前瞻性研究评估 PE 患者治疗 6 周后的预后情况,发现血栓负荷不能评估 PE 患者的预后情况<sup>[19]</sup>。然而 Engelke 等<sup>[20]</sup>研究显示 Mastora 评分升高可以预测 PE 患者早期死亡风险,当 Mastora 评分大于 21.3% 时,其与急性 PE 患者的早期死亡风险有着显著相关性( $P < 0.01$ )。Venkatesh 等<sup>[21]</sup>通过应用 Mastora 评分、Qanadli 评分和中央肺动脉评分 3 种方法预测 PE 患者 30 d 内的病死率,单因素分析结果显示 3 种评分方法

均可以预测 PE 患者 30 d 内的病死率,而多变量分析结果显示仅中央肺动脉评分可以预测 PE 患者 30 d 内的病死率( $P < 0.01$ ),因此,认为中央肺动脉评分是预测 PE 患者近期病死率的强有力指标。导致血栓负荷预测 PE 患者近期预后结果不一致的原因可能与各项研究的病例数、入选标准、基础疾病构成比、病情严重程度、死亡原因构成及治疗方案存在差异有关,需要今后更进一步的研究。

慢性血栓栓塞性肺高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)是 PE 患者远期不良预后指标。Pengo 等<sup>[22]</sup>通过前瞻性长期随访研究指出,急性 PE 发病 6 个月、1 年和 2 年后 CTEPH 的发病率分别为 1.0%、3.1% 和 3.8%。因此,对于急性 PE 远期并发症 CTEPH 的早期预防和诊疗十分重要,而血栓负荷预测 CTEPH 可能有一定作用。Engelke 等<sup>[20]</sup>回顾性分析 89 例急性 PE 患者,应用 3 种评分方法评估患者血栓负荷,发现 3 种评估方法均与肺动脉压具有明显相关性,PE 合并肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)患者的血栓负荷明显高于 PE 未合并 PAH 的患者,认为血栓负荷可以作为预测 PE 伴 PAH 患者的病情严重程度的指标。Ohno 等<sup>[23]</sup>应用血栓负荷评价 PE 远期并发症 CTEPH 的疗效,分为治疗有效组和无效组,发现两组的血栓负荷存在差异性,同时指出血栓负荷与平均肺动脉压存在正相关性( $r = 0.5, P < 0.01$ ),可能可以应用于临床实践预测 PE 继发的 CTEPH 的严重程度。然而 Liu 等<sup>[10]</sup>的研究与上述研究结果不一致,其通过回顾性研究 56 例 CTEPH 患者,采用 Qanadli 评分和 Mastora 评分方法对入选病例进行血栓负荷的评估,发现两种方法评估的血栓负荷与肺动脉高压分级均无相关性,因此,认为这两种血栓负荷评分不能评估 CTEPH 的肺动脉阻塞程度。类似地,McCabe 等<sup>[24]</sup>研究也认为 Qanadli 评分不能作为评价 PE 合并 PAH 的指标。目前血栓负荷在 PE 的远期并发症 CTEPH 方面的研究比较少,且上述研究的入选标准、病情严重程度和评估方法不同,导致研究结果不一致,需要今后进一步探索血栓负荷对 PE 远期预后的价值。

综上所述,通过 CT 肺动脉血管造影评估的血栓负荷可以在一定程度上预测 PE 并发症的发生,评估 PE 患者的病情严重程度及预后情况,当血栓负荷评分越高,表明 PE 患者的病情越严重,越有可能合并右心功能不全,预后较差。虽然血栓负荷在评价 PE 患者近期与远期预后情况上尚存在争议,但是今后可能可以作为综合判定 PE 患者的整体病情的指标,为 PE 塞的治疗提供合理依据,这些需要更多学者进行大规模深入研究。

#### 参考文献

[1] Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2012, 25(3): 235-242.

[2] Duru S, Kelesoglu A, Ardic S. Clinical update on pulmonary embolism[J]. Arch Med Sci, 2014, 10(3): 557-565.

[3] Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography[J]. Am J Roentgenol, 2001, 176(6): 1415-1420.

[4] Mastora I, Remy-Jardin M, Masson P, et al. Severity of acute pulmonary embolism: evaluation of a new spiral CT

angiographic score in correlation with echocardiographic data[J]. Eur Radiol, 2003, 13(1): 29-35.

- [5] Chan W, Campbell T, MacDonald S, et al. Christchurch experience of pulmonary embolism with and without thrombolysis[J]. N Z Med J, 2010, 123(1324): 41-49.
- [6] Furlan A, Aghayev A, Chang CH, et al. Short-term mortality in acute pulmonary embolism: clot burden and signs of right heart dysfunction at CT pulmonary angiography[J]. Radiology, 2012, 265(1): 283-293.
- [7] Aribas A, Keskin S, Akilli H, et al. The use of axial diameters and CT obstruction scores for determining echocardiographic right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism[J]. Jpn J Radiol, 2014, 32(8): 451-460.
- [8] Rodrigues B, Correia H, Figueiredo A, et al. Clot burden score in the evaluation of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: Quantifying the cause and clarifying the consequences[J]. Rev Port Cardiol, 2012, 31(11): 687-695.
- [9] Apfaltrer P, Henzler T, Meyer M, et al. Correlation of CT angiographic pulmonary artery obstruction scores with right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(10): 2867-2871.
- [10] Liu M, Ma Z, Guo X, et al. Computed tomographic pulmonary angiography in the assessment of severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction[J]. Eur J Radiol, 2011, 80(3): e462-469.
- [11] Inonu H, Acu B, Pazarli AC, et al. The value of the computed tomographic obstruction index in the identification of massive pulmonary thromboembolism[J]. Diagn Interv Radiol, 2012, 18(3): 255-260.
- [12] Jeebun V, Doe SJ, Singh L, et al. Are clinical parameters and biomarkers predictive of severity of acute pulmonary emboli on CTPA? [J]. QJM, 2010, 103(2): 91-97.
- [13] Zhao DJ, Ma DQ, He W, et al. Cardiovascular parameters to assess the severity of acute pulmonary embolism with computed tomography[J]. Acta Radiol, 2010, 51(4): 413-419.
- [14] 俞静, 郭雪君. CT 肺动脉阻塞指数对肺栓塞严重度的评价[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2010, 9(4): 401-403.
- [15] 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[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 5(24): 259-264.
- [16] Wu AS, Pezzullo JA, Cronan JJ, et al. CT pulmonary angiography: Quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome-initial experience[J]. Radiology, 2004, 230(3): 831-835.
- [17] Al Otair HA, Al-Boukai AA, Ibrahim GF, et al. Outcome of pulmonary embolism and clinico-radiological predictors of mortality: Experience from a university hospital in Saudi Arabia[J]. Ann Thorac Med, 2014, 9(1): 18-22.
- [18] Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, et al. Prognostic role of embolic burden assessed at computed tomography an-