

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.01.027

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20201229.1730.025.html\(2020-12-31\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20201229.1730.025.html(2020-12-31))

D-二聚体对新型冠状病毒肺炎患者危重程度及预后的评估价值

张利娟, 谢丹, 陈海华, 赵剡, 夏剑[△]

(武汉大学中南医院急救中心/湖北省急救与复苏临床医学研究中心 430071)

[摘要] **目的** 探讨新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者血浆 D-二聚体水平与患者危重程度及预后的相关性。**方法** 回顾性分析 2020 年 1 月 5 日至 2 月 15 日该院隔离病房经核酸检测确诊的 105 例 COVID-19 患者资料。根据患者的急性生理和慢性健康评分(APACHE-II)分值分为非重型组($n=22$)、重型组($n=37$)和危重型组($n=46$),比较 3 组患者的血浆 D-二聚体水平及病死率。根据预后将患者分为存活组($n=88$)和死亡组($n=17$),比较两组患者的 APACHE-II 分值、血浆 D-二聚体水平。分析血浆 D-二聚体水平与 APACHE-II 分值的相关性,并利用受试者工作曲线(ROC)分析血浆 D-二聚体水平与预后之间的关系。**结果** 危重型组患者血浆 D-二聚体水平明显高于重型组[($1\ 785\pm 420$)ng/mL vs. (628 ± 127)ng/mL, $P<0.01$],且重型组高于非重型组[(628 ± 127)ng/mL vs. (277 ± 87)ng/mL, $P<0.01$]。危重型组、重型组和非重型组各有 14、3、0 例患者死亡。死亡组患者的血浆 D-二聚体水平明显高于存活组[($1\ 257\pm 364$)ng/mL vs. (461 ± 384)ng/mL, $P<0.01$],APACHE-II 分值也明显高于存活组(17.7 ± 4.6 vs. 8.3 ± 3.5 , $P<0.05$)。Pearson 相关分析提示死亡组患者的血浆 D-二聚体水平与 APACHE-II 分值呈正相关($r=0.647$, $P<0.01$)。ROC 分析结果表明血浆 D-二聚体水平在 1 498 ng/mL 阈值时,预测患者死亡的 ROC 曲线下面积为 0.91,灵敏度为 75%,特异度为 93%。**结论** COVID-19 患者血浆 D-二聚体水平与患者 APACHE-II 分值呈正相关,对预测患者危重症程度及预后有一定评估价值。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎;D-二聚体;急性生理和慢性健康评分**[中图分类号]** R512.99 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)01-0118-04

Evaluation value of D-dimer in severity and prognosis of patients with novel coronavirus pneumonia

ZHANG Lijuan, XIE Dan, CHEN Haihua, ZHAO Yan, XIA Jian[△]

(Emergency Center, Zhongnan Hospital of Wuhan University / Hubei First Aid and Resuscitation Clinical Medical Research Center, Wuhan, Hubei 430071, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between plasma D-dimer level and the severity and prognosis of patients with novel coronavirus pneumonia. **Methods** Data of 105 novel coronavirus pneumonia patients diagnosed by nucleic acid in the isolation ward from January 5, 2020 to February 15 were retrospectively collected. According to the APACHE-II score, the patients were divided into the non-severe group ($n=22$), the severe group ($n=37$) and the critical group ($n=46$), and the plasma D-dimer level and mortality rate of the 3 groups were compared. The patients were divided into the survival group ($n=88$) and the death group ($n=17$) according to the prognosis of the patients, and the APACHE-II score and plasma D-dimer level of the two groups were compared. Correlation between plasma D-dimer level and APACHE-II score was analyzed, and the relationship between plasma D-dimer level and prognosis was analyzed using receiver operating characteristic (ROC). **Results** The plasma D-dimer level in the critical group was significantly higher than that in the severe group [($1\ 785\pm 420$)ng/mL vs. (628 ± 127)ng/mL, $P<0.01$], and that in the severe group was significantly higher than that in the non-severe group [(628 ± 127)ng/mL vs. (277 ± 87)ng/mL, $P<0.01$]. There were 14, 3 and 0 deaths in the critical, severe and non-severe groups. The plasma D-dimer level in the death group was significantly higher than that in the survival group [($1\ 257\pm 364$)ng/mL vs. (461 ± 384)ng/mL, $P<0.01$], and the APACHE-II score was also significantly higher than that in the survival group

(17.7 ± 4.6 vs. 8.3 ± 3.5 , $P < 0.05$). Pearson correlation analysis indicated that the plasma D-dimer level was positively correlated with APACHE-II score ($r = 0.647$, $P < 0.01$). ROC analysis showed that when the plasma D-dimer level was at the threshold of 1 498 ng/mL, the area under the ROC curve for predicting patient death was 0.91, the sensitivity was 75%, and the specificity was 93%. **Conclusion** The plasma D-dimer level was positively correlated with APACHE-II score in patients with novel coronavirus pneumonia, which is of certain evaluation value in predicting the degree of severity and prognosis of patients.

[Key words] novel coronavirus pneumonia; D-Dimer; APACHE-II score

2019 新型冠状病毒 SARS-CoV-2 感染引发的肺炎被称为新型冠状病毒肺炎(COVID-19)。经研究发现 SARS-CoV-2 属于 β 属冠状病毒,具有极强的传染性^[1-2],轻症患者主要表现为发热、寒战、肌肉酸痛、咽痛、乏力、咳嗽、咳痰,可伴有腹泻等伴随症状。部分患者病情加重,可出现高热、气喘、胸闷等呼吸困难症状并需要重点监护治疗。而这部分危重患者,多伴有其他系统的基础疾病,也是导致危重患者病死率偏高的主要原因之一。急性生理和慢性健康评分(APACHE-II)在临床上已广泛应用,可准确判断急危重患者的病情和预后^[3]。国家卫生健康委员会的多版新型冠状病毒肺炎诊疗方案及临床观察均表明,COVID-19 患者常伴有血浆 D-二聚体水平的升高^[4]。但是目前仍缺乏相关研究表明血浆 D-二聚体水平与患者的危重程度及预后相关。本研究通过观察 COVID-19 患者血浆 D-二聚体水平、APACHE-II 分值,分析血浆 D-二聚体水平与疾病严重程度及预后转归的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2020 年 1 月 5 日至 2 月 15 日于武汉大学中南医院隔离病房住院的经核酸检测确诊的 COVID-19 患者,其中男 65 例,女 45 例,剔除既往有凝血功能障碍、长期接受抗凝药物治疗及有严重糖尿病的 5 例患者。最终共 105 例患者纳入研究;患者年龄 23~82 岁,其中 88 例康复出院,17 例死亡,具体资料见表 1。患者住院期间均严格按照中国国家卫生健康委员会颁布的相关诊疗方案进行治疗,主要包括抗病毒、抗生素、氧疗、糖皮质激素及对症支持治疗等。

表 1 患者基本资料

项目	非重型组 ($n=22$)	重型组 ($n=37$)	危重型组 ($n=46$)
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	50.2 ± 11.7	58.9 ± 14.1	64.8 ± 11.3
性别(n)			
女	10	16	16
男	12	21	30
慢性病史(n)			
慢性心脏病	2	4	5
慢性肺病	2	3	3

续表 1 患者基本资料

项目	非重型组 ($n=22$)	重型组 ($n=37$)	危重型组 ($n=46$)
脑血管病	0	6	9
糖尿病	2	8	9
恶性肿瘤	0	1	0
老年痴呆	0	0	1
慢性营养不良	0	0	1

1.2 方法

所有研究对象进入隔离病房后立即采集血液标本进行血浆 D-二聚体等常规检测。根据入住隔离病房后的第一个 24 h 内各项生理参数和实验室检查结果的最差值进行 APACHE-II 评分。然后根据 APACHE-II 分值将患者分为 3 组,0~7 分为非重型组,共 22 例,占 21.0%;8~14 分为重型组,共 37 例,占 35.2%; ≥ 14 分为危重型组,共 46 例,占 44.8%。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关性分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者 APACHE-II 分值和血浆 D-二聚体水平比较

危重型组患者的 APACHE-II 分值为 21.2 ± 3.7 ,明显高于重型组(10.6 ± 2.1 , $P < 0.01$)、非重型组(5.5 ± 1.3 , $P < 0.01$)。而危重型组患者 D-二聚体水平为($1\ 785 \pm 420$)ng/mL,明显高于重型组[(628 ± 127)ng/mL, $P < 0.01$]及非重型组[(277 ± 87)ng/mL, $P < 0.01$]。危重型组病死率为 30.4%,明显高于重型组(8.1%)和非重型组(0),见表 2。Pearson 相关分析显示,血浆 D-二聚体水平与 APACHE-II 分值呈明显正相关($r = 0.647$, $P < 0.01$)。

2.2 死亡组与存活组 APACHE-II 分值和血浆 D-二聚体水平比较

死亡组 APACHE-II 分值(17.7 ± 4.6)明显高于存活组(8.3 ± 3.5 , $P < 0.05$),而 D-二聚体水平为($1\ 257 \pm 364$)ng/mL,明显高于存活组的(461 ± 384)

ng/mL, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 患者血浆 D-二聚体水平、APACHE-II 分值和预后比较

组别	n	D-二聚体 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	APACHE-II 分值($\bar{x} \pm s$)	死亡 人数	病死率 (%)
非重型组	22	177 ± 87 ^{ab}	5.5 ± 1.3 ^{ab}	0	0
重型组	37	628 ± 127 ^a	10.6 ± 2.1 ^a	3	8.1
危重型组	46	2 785 ± 420	21.2 ± 3.7	14	30.4

^a: $P < 0.01$, 与危重型组比较; ^b: $P < 0.01$, 与重型组比较。

表 3 死亡组与存活组 APACHE-II 分值和血浆 D-二聚体水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	D-二聚体 (ng/mL)	APACHE-II 分值
存活组	88	461 ± 384 ^a	8.3 ± 3.5 ^a
死亡组	17	1 257 ± 364	17.7 ± 4.6

^a: $P < 0.05$, 与死亡组比较。

2.3 血浆 D-二聚体预测患者死亡风险的 ROC 分析

受试者工作曲线 (ROC) 分析表明, 血浆 D-二聚体水平最佳 cut-off 值 1 498 ng/mL 时灵敏度为 75% 和特异度为 93%, 曲线下面积为 0.91, 见图 1。

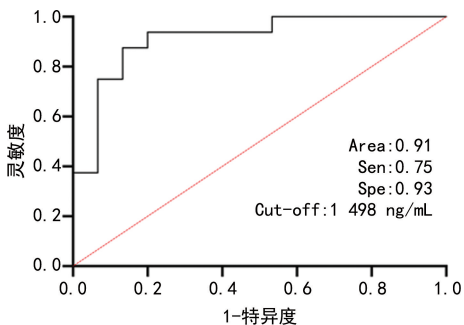


图 1 血浆 D-二聚体的受试者工作曲线

3 讨论

APACHE-II 包含 12 项生理参数, 也包括既往健康状况和患者年龄等参数, 是国内外普遍应用的疾病危重度评估模型之一, 既可通过分值的高低评估病情的严重程度, 还可以计算出患者的死亡率, 并进一步预测患者预后^[5]。本科室在治疗 COVID-19 患者的过程中, 发现危重患者血浆 D-二聚体水平异常升高, 考虑血浆 D-二聚体水平与 APACHE-II 分值可能存在关联。

凝血过程中, 凝血酶使纤维蛋白原水解, 释放出纤维蛋白肽 A (FPA) 和纤维蛋白肽 B (FPB), 然后形成纤维蛋白单体, 最后形成纤维蛋白。血浆 D-二聚体是纤维蛋白单体经活化因子 XIII 交联后, 再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物, 是一个特异性的纤溶过程标记物。D-二聚体来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块^[6]。只要体内有活化的血栓形成及纤维溶解活动, 血浆 D-二聚体水平就会升高。血浆 D-二聚体水平升高, 说明患者体内可能发生了血栓形成

过程。笔者在临床诊疗过程中发现几乎所有危重患者血浆 D-二聚体水平都存在异常升高, 在诊治初期, 患者行床旁心脏超声检查发现部分 D-二聚体升高的患者同时存在右心室增大或者三尖瓣反流, 考虑可能有肺动脉高压形成。考虑这类患者存在肺栓塞的可能, 并在呼吸支持下为 3 例重症患者进行 CT 肺动脉成像, 结果发现这 3 例患者肺动脉主干均为通畅的。笔者考虑 COVID-19 患者可能发生微循环血栓形成, 近期报道的部分 COVID-19 患者尸体解剖结果证实了其肺部微血栓的存在^[7-8]。

目前普遍的观点认为, 最终导致患者死亡的原因是发生了重度急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)^[9]。首先从 ARDS 的病理生理机制来看, 炎症反应和炎症因子的产生、肺动脉收缩、细胞增殖、微血栓形成均为 ARDS 的病理生理基础^[10]; 其次, 肺动脉高压的主要病理机制是肺动脉收缩、血管重塑和原位血栓形成。这二者的病理生理过程都包含了血栓形成, 符合笔者的推断: 即在 COVID-19 患者体内发生了微血栓形成。但就目前的检查手段, 并不能明确患者在疾病进展过程中的病理生理变化, 根据目前有限的尸检和病理检查结果可以发现: 患者肺泡隔血管充血、水肿, 可见单核细胞和淋巴细胞浸润及血管内透明血栓形成; 肺组织灶性出血、坏死, 可出现出血性梗死。COVID-19 患者尸检结果可见患者肺部有淤血、出血, 以肺边缘带为重, 肺肉眼观可见灰白色病灶及暗红色出血^[11-12], 尸检结果解释了患者病情演变过程中的确存在出血及凝血过程, 印证了笔者的猜测。血浆 D-二聚体水平越高, 说明肺小动脉发生的出血、凝血越严重。肺微小血栓的形成直接影响肺的换气功能, 这就解释了大部分重度 ARDS 患者机械通气效果不佳的原因。此外, 血浆 D-二聚体还能促进血小板黏附、聚集从而加重血栓, 体内凝血和纤溶系统处于持续活化状态, 加重患者凝血功能紊乱, 到后期血栓机化、炎症反应和炎症因子的大量产生, 肺换气功能完全丧失, 死亡不可避免^[13-14]。

影响血浆 D-二聚体的因素还包括感染, COVID-19 早期以病毒感染为主, 后期炎症因子大量产生, 容易合并细菌感染, 也会出现血浆 D-二聚体水平的升高, 而且 D-二聚体水平越高可能预示感染越严重^[15]。另外, 笔者也在临床中观察到, 对血浆 D-二聚体升高的患者予以低分子肝素治疗可能会延长患者的生存期, 但对生存率的影响仍需大量临床数据进一步证实。

本研究通过回顾性研究 COVID-19 患者 APACHE-II 评分及血浆 D-二聚体水平的 ROC 分析, 显示随着 APACHE-II 分值升高, 血浆 D-二聚体水平也相应升高, 血浆 D-二聚体水平与 APACHE-II 分值呈正相关。ROC 分析表明, 血浆 D-二聚体水平最佳

cut-off 值 1 498 ng/mL 时灵敏度为 75% 和特异度为 93%，曲线下面积为 0.91，说明血浆 D-二聚体表现出极强的特异度。

综上所述，随着 APACHE-II 分值升高，血浆 D-二聚体水平也相应升高，血浆 D-二聚体水平与 APACHE-II 分值呈正相关。血浆 D-二聚体可以作为 COVID-19 患者病情严重程度的判断指标之一，与患者的危重程度密切相关，对患者的预后评估具有重要价值。

参考文献

- [1] ZHU N, ZHANG D, WANG W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727-733.
- [2] RALPH R, LEW J, ZENG T S, et al. 2019-nCoV(Wuhan virus), a novel Coronavirus: human-to-human transmission, travel-related cases, and vaccine readiness [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2020, 14(1): 3-17.
- [3] NGUYEN H B, RIVER E P, HAVSTAD S, et al. Critical care in the emergency department: a physiologic assessment and outcome evaluation [J]. *Acad Emerg Med*, 2000, 7(12): 1354-1361.
- [4] 国家卫生健康委员会. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知(国卫办医函[2020]184号)[EB/OL]. [2020-3-3]. <http://www.cac.gov.cn/2020-03/04/c-1584872634644633.htm>.
- [5] ZAHRA R, FARIBA T, HAMIDREZA R, et al. Prognostic utilization of models based on the APACHE II, APACHE IV, and SAPS II scores for predicting in-hospital mortality in emergency department [J]. *Am J Emerg Med*, 2020, 38(8): 1841-1846.
- [6] FRIDTJOF B, RINDE G, FRONAS W, et al. D-dimer as a stand-alone test to rule out deep vein thrombosis [J]. *Thromb Res*, 2020, 191(4): 134-139.
- [7] MAMTA S, RAM G, RAJU V, et al. D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: analysis of 483 cases [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14(11): 2245-2249.
- [8] YOGENDRA M, BASANT K P, SOURYA S, et al. Relation of D-dimer levels of COVID-19 patients with diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14(9): 1927-1930.
- [9] WANG D, HU B, HU C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020, 323(11): 1061-1069.
- [10] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [11] XU Z, SHI L, WANG Y J, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome COVID-19 [J]. *Lancet*, 2020, 8(4): 420-422.
- [12] 刘茜, 王荣帅, 屈国强, 等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告 [J]. *法医学杂志*, 2020, 36(1): 1-3.
- [13] HOECHTERA D, BECKER-PENNRICHA A, LANGREHR J, et al. Higher procoagulatory potential but lower DIC score in COVID-19 ARDS patients compared to non-COVID-19 ARDS patients [J]. *Thromb Res*, 2020, 196(8): 186-192.
- [14] HE B, WANG J, WANG Y, et al. The metabolic changes and immune profiles in patients with COVID-19 [J]. *Front Immunol*, 2020, 11(8): 1-10.
- [15] The Ards Definition Task Force, RA NIERI V M, RUBENFELD G D, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition [J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526-2533.

(收稿日期: 2020-04-21 修回日期: 2020-09-12)