

· 临床研究 ·

D-二聚体对老年重症社区获得性肺炎30天死亡率的预测价值

龙 威¹, 黄高忠^{1*}, 李利娟¹, 苏文涛², 赵立东²

(上海交通大学附属上海市第六人民医院: ¹老年病科, ²急诊科, 上海 201306)

【摘要】目的 探讨D-二聚体水平对住院老年重症社区获得性肺炎(CAP)患者30d死亡率的预测价值。**方法** 152例符合诊断标准的老年重症CAP患者纳入研究,入院后即进行D-二聚体、C-反应蛋白(CRP)检测及肺炎严重度指数(PSI)评分,记录患者30d死亡率。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析D-二聚体对30d死亡率的预测价值,计算曲线下面积(AUC)。**结果** PSI评分Ⅳ级患者的D-二聚体水平为(961.55 ± 186.49) $\mu\text{g/L}$,Ⅴ级为(1122.53 ± 197.98) $\mu\text{g/L}$,两者差异有明显统计学意义($t = 5.159, P < 0.001$);死亡患者的D-二聚体水平(1112.59 ± 215.25) $\mu\text{g/L}$ 明显高于存活患者的D-二聚体水平(920.46 ± 126.89) $\mu\text{g/L}$ ($t = 6.239, P < 0.001$)。Pearson相关性分析显示,D-二聚体和PSI有明显相关性($r = 0.47, P < 0.0001$);ROC分析表明D-二聚体的AUC为:0.79(95%CI: 0.72~0.85),和PSI的AUC相比差异无统计学意义(0.85, 95%CI: 0.78~0.91, $P = 0.095$)。**结论** D-二聚体水平对住院老年重症CAP患者30d死亡率有较好预测价值。

【关键词】 D-二聚体;肺炎;肺炎严重度指数;老年人

【中图分类号】 R563.1; R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000121

Predictive value of D-dimer in 30-day mortality of elderly patients with severe community-acquired pneumonia

LONG Wei¹, HUANG Gao-Zhong¹, LI Li-Juan¹, SU Wen-Tao², Zhao Li-Dong²

(¹Department of Geriatrics, ²Department of Emergency, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201306, China)

【Abstract】 Objective To investigate the value of plasma D-dimer level in predicting 30-day mortality for the elderly patients with severe community-acquired pneumonia (CAP). **Methods** A total of 152 elderly inpatients (over 60 years old) with identified severe CAP admitted in our department from August 2009 to August 2011 were enrolled in this study. Immediately after admission, their blood samples were obtained for plasma levels of D-dimer and C-reactive protein (CRP), and pneumonia severity index (PSI) was calculated. Clinical and laboratory variables and 30-day mortality were recorded. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the value of D-dimer for predicting 30-day mortality, and the area under curve (AUC) was calculated. **Results** The D-dimer levels were (961.55 ± 186.49) $\mu\text{g/L}$ in the patients with PSI score in class IV, and (1122.53 ± 197.98) $\mu\text{g/L}$ for those with score in class V, respectively, with significant difference between them ($t = 5.159, P < 0.001$). The levels were significantly higher in non-survivors than in survivors [(1112.59 ± 215.25) vs (920.46 ± 126.89) $\mu\text{g/L}$, $t = 6.239, P < 0.001$]. Pearson correlation analysis indicated that D-dimer level was significantly correlated with PSI score ($r = 0.47, P < 0.0001$). ROC curve showed that the AUC for D-dimer predictive value was 0.79 (95% CI = 0.72 to 0.85), having no significant difference with that of PSI score (0.85, 95% CI = 0.78 to 0.91, $P = 0.095$). **Conclusion** D-dimer level is of great value for predicting 30-day mortality in the elderly patients with severe CAP.

【Key words】 D-dimer; pneumonia; pneumonia severity index; elderly

This work was supported by the Talent Cultivation Foundation of Shanghai Fifth People's Hospital Affiliated to Fudan University (09YRCPY11).

Corresponding author: HUANG Gao-Zhong, E-mail: huanggaozhong@medmail.com.cn

社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)是全世界范围内严重威胁人群健康的首位感染性疾病,老年CAP的发病率和死亡率

较年轻人明显增加,>65岁的人群死亡率可高达10%以上^[1,2]。CAP治疗中的病情评估非常重要,只有准确地评估才能决定患者在何处治疗(门诊、病

收稿日期: 2014-04-07; 修回日期: 2014-05-19

基金项目: 复旦大学附属上海市第五人民医院人才培养基金(09YRCPY11)

通信作者: 黄高忠, E-mail: huanggaozhong@medmail.com.cn

房或ICU)并制定下一步的治疗方案。Fine等^[3]根据肺炎的临床相关情况制定了肺炎严重度指数(pneumonia severity index, PSI),可以较好地评估患者病情及预后,但因其项目繁多,临床应用较少。目前临床常用的白细胞计数(white blood cell count, WBC)及C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等指标也因灵敏度和特异度的缺陷而参考价值较小。本研究旨在探讨D-二聚体对住院老年重症CAP患者30d死亡率的预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究为前瞻性研究,2009年8月至2011年8月期间上海交通大学附属上海市第六人民医院收治的老年重症CAP患者纳入研究,入选标准:年龄 ≥ 60 岁,重症CAP诊断符合Mandell等^[4]的研究结论。诊断标准:主要标准:(1)气管插管机械通气;(2)脓毒性休克,需要血管活性药物。次要标准:(1)呼吸频率 ≥ 30 次/min;(2) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$;(3)多叶、段性肺炎;(4)意识障碍/定向障碍;(5)氮质血症[血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN) $\geq 7\text{mmol/L}$];(6)白细胞减少症($\text{WBC} \leq 4 \times 10^9/\text{L}$);(7)血小板减少症($\text{PLT} \leq 100 \times 10^9/\text{L}$);(8)低体温(中心体温 $< 36^\circ\text{C}$);(9)低血压、需要积极的液体复苏。满足1条主要标准或3条次要标准即可诊断。排除标准:合并下肢血栓或肺栓塞;合并慢性阻塞性肺疾病或哮喘;合并严重肝肾功能衰竭;合并急性冠脉综合征或严重心力衰竭;合并急性脑血管意外;合并晚期肿瘤;合并获得性免疫缺乏综合征;正在使用抗凝药物。

1.2 方法

患者来院后即测血常规,肝肾功能,血糖,动脉血气分析,D-二聚体(酶联免疫吸附法,生物梅里埃公司,参考值 $< 500\mu\text{g/L}$),CRP(OLYMPUS全自动生化仪,参考值 $< 10\text{mg/L}$)等生化指标,行

胸部影像学检查,进行PSI评分。PSI评分共有20个条目,包括3项影像学标准,5项并发症标准,5项物理检查和7项实验室检查,每一项都有各自的分数,将最终的分数相加根据总分为5级;其中1~3级属于低危(积分 ≤ 90 分);4~5级则属于高危(> 90 分)^[3]。入院治疗30d后达研究终点,记录患者死亡及存活情况。所有病例按30d预后分为死亡组和存活组。

1.3 统计学处理

采用SPSS18.0统计软件,计数资料比较采用 χ^2 检验;计量资料数据正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验;D-二聚体与CRP及PSI之间的相关性采用Pearson分析;D-二聚体对30d死亡率的预测价值采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积(area under the curve, AUC)及95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI),不同指标之间的AUC比较采用Delong法。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共纳入152例符合要求的CAP患者,其中男性95例,女性57例,年龄60~84岁,PSI分级包括IV级81例,V级71例。至30d研究终点时共有92例死亡,死亡率为60.5%。两组患者的基线资料具有良好可比性,死亡患者的D-二聚体水平明显高于存活患者的D-二聚体水平($t = 6.239$, $P < 0.001$;表1)。D-二聚体水平随着PSI评分等级的增加而升高,IV级和V级间差异有统计学意义($t = 5.159$, $P < 0.001$;表2);Pearson相关性分析显示,D-二聚体和PSI差异有统计学意义($r = 0.47$, $P < 0.0001$);D-二聚体水平和CRP差异无统计学意义($r = 0.09$, $P = 0.273$)。

表1 生存组和死亡组D-二聚体、CRP、PSI及临床资料比较
Table 1 Comparison of D-dimer, CRP, PSI and clinical data between survivors and non-survivors

Index	Non-survivor (n = 92)	Survivor (n = 60)	t or χ^2
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	74.5 $\pm$ 8.5	75.3 $\pm$ 8.9	0.556
Male[n(%)]	57 (61.9)	38 (63.3)	0.029
Hypertension[n(%)]	73 (79.3)	49 (81.6)	0.123
Diabetes mellitus[n(%)]	66 (71.7)	41 (68.3)	0.202
Smoker[n(%)]	41 (44.5)	28 (46.7)	0.064
D-dimer($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)	1112.59 $\pm$ 215.25***	920.46 $\pm$ 126.89	6.239
CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	113.34 $\pm$ 31.99***	97.44 $\pm$ 22.19	3.356
PSI(score, $\bar{x} \pm s$)	136.90 $\pm$ 16.20***	114.2 $\pm$ 14.1	8.881

CRP: C-reactive protein; PSI: pneumonia severity index. Compared with survivors, *** $P < 0.001$

2.2 ROC分析

ROC分析表明以D-二聚体 $\geq 933.38\mu\text{g/L}$ 为判断界值预测老年重症CAP患者30d死亡率,其AUC为0.79(95%CI: 0.72~0.85),和PSI的AUC相比无明显差异(0.85,95%CI: 0.78~0.91, $P = 0.095$),优于CRP的AUC(0.64, 95%CI: 0.56~0.72, $P = 0.013$;图1)。三者对重症CAP患者30d死亡率的预测指标见表3。

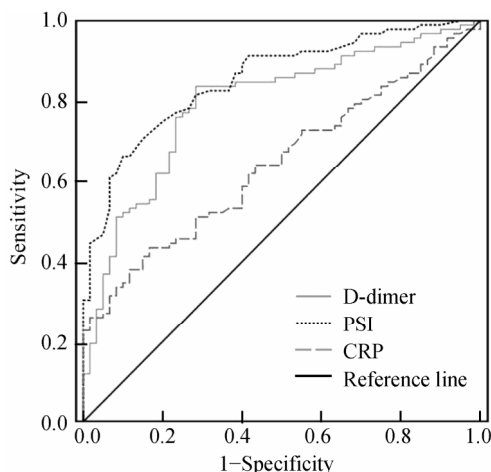


图1 D-二聚体水平、PSI、CRP预测CAP患者30d死亡率的受试者工作曲线

Figure 1 Receiver operating characteristic curves for the 30-day mortality of D-dimer, CRP, and PSI

CRP: C-reactive protein; PSI: pneumonia severity index

3 讨论

在不同年龄段患者当中, >65岁的老年患者因CAP造成的住院率和死亡率逐年上升,而其他年龄组则呈下降趋势。在最近的20年里,年龄在65~84岁之间因CAP而住院的患者增加了20%, >60岁CAP患者的死亡率较青年患者高出30%左右,老年重症CAP患者的住院死亡率>60%,CAP住院患者的长期生存率明显低于同期因其他原因而住院的患者,每年国家都

要为CAP支付巨额的医疗费用^[1]。部分CAP患者常缺乏咳嗽、咯痰、发热、胸痛等肺炎的特征性表现,肺部体征表现不明显,胸部影像学也提示肺部感染灶吸收缓慢等,所以临床表现不典型在老年CAP患者中表现尤其明显并可导致漏诊误诊。如何更准确地判断老年CAP患者的病情,进而决定下一步的治疗方案,是CAP治疗中的关键一环。

因为能准确评估CAP患者病情,PSI评分已成为CAP研究的重要工具^[3]。Marrie等^[5]进行的大型多中心随机评价显示PSI评分有助于医师有效判断CAP患者的病情,很好地节省医疗资源而不增加患者的并发症和死亡率,但由于其评分项目过于繁多,临床应用不便,很多临床医师更倾向于借助生物标志物如WBC、CRP等来快速评估CAP患者的病情,近年来降钙素原、D-二聚体等也受到关注。CRP在机体受到感染或组织损伤时水平上升,可以激活补体并加强吞噬细胞的吞噬而起调理作用,从而清除入侵机体的病原微生物和损伤、坏死及凋亡的组织细胞。由于其高灵敏度和低特异度的特征,CRP检测在CAP诊治中的临床应用价值也始终存在争议^[6-8]。本研究中发现,在重症CAP患者中,死亡组患者的CRP水平要高于存活者,提示CRP对CAP病情的评估还是有一定作用,但ROC分析表明,其AUC仅为0.64,明显低于PSI,故单独应用CRP进行临床评估价值不大。

D-二聚体是纤溶酶水解交联纤维蛋白降解后形成的纤维蛋白特异性降解产物,为纤维蛋白降解产物中的最小片段,是体内高凝状态和纤溶亢进的分子标志物之一。D-二聚体因其较高的敏感度,已成为深静脉血栓、肺栓塞的诊断以及治疗中常用生化指标之一^[9-11]。Dhainaut等^[12]的研究表明,在脓毒症患者中普遍存在D-二聚体水平升高,其水平与APACHE II评分密切相关,D-二聚体可预测脓毒症患者短期死亡率,研究者认为其机制在于脓毒症早期即有凝血功能紊乱,

表2 不同PSI分级间D-二聚体、CRP、WBC比较
Table 2 Comparison of D-dimer, CRP and WBC between PSI class IV and V ($\bar{x} \pm s$)

PSI class	n	D-dimer($\mu\text{g/L}$)	CRP(mg/L)	WBC($\times 10^9/\text{L}$)
Class IV	81	961.55 $\pm$ 186.49	99.48 $\pm$ 23.98	14.80 $\pm$ 4.50
Class V	71	1122.53 $\pm$ 197.98***	115.71 $\pm$ 32.81**	15.20 $\pm$ 5.10

CRP: C-reactive protein; WBC: white blood cell count; PSI: pneumonia severity index. Compared with Class IV, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

表3 D-二聚体、CRP、PSI常用评价指标比较
Table 3 Comparison of predictive value of D-dimer, CRP and PSI

Index	Cut-off value	AUC	Se(%)	Sp(%)	Youden's index	LR(+)	LR(-)
D-dimer	933.38 $\mu\text{g/L}$	0.79	83.70	71.70	0.55	2.95	0.23
CRP	122.50mg/L	0.64*	43.40	83.30	0.26	2.61	0.68
PSI	131 score	0.85**	66.30	90.00	0.56	6.63	0.37

CRP: C-reactive protein; PSI: pneumonia severity index; Se: sensitivity; Sp: specificity; LR(+): positive likelihood ratio; LR(-): negative likelihood ratio; AUC: area under the curve; compared with D-dimer, * $P = 0.013$, ** $P = 0.095$

失控的炎症反应和凝血功能紊乱在脓毒症发生发展过程中具有重要作用,是脓毒症及MODS发生的重要机制之一。在重症CAP的病理生理进程中,凝血/纤溶系统功能障碍同样起着重要作用,肺部炎症因子激活了单核细胞,表达组织因子,导致全身凝血系统的激活,随着肺部感染的加重,凝血/纤溶系统出现失衡^[13]。本研究中,我们发现随着CAP患者PSI分级从Ⅳ升到Ⅴ级,伴随着D-二聚体水平的明显升高,并且死亡患者的D-二聚体水平明显高于存活患者。因此我们认为,D-二聚体作为凝血/纤溶系统的标志物,其水平随着肺部炎症的加重而升高,其水平的高低间接反映了炎症的轻重。

本研究发现D-二聚体水平与PSI评分有明显正相关性,进一步表明D-二聚体水平能够从一定程度上反映重症CAP的病情严重程度。ROC分析则表明,以D-二聚体 $> 933.38\mu\text{g/L}$ 作为预测重症CAP患者30d死亡率的判断界值,其AUC达到0.79,而PSI的AUC则为0.85,两者之间无明显统计学差异,均明显高于CRP的预测价值。Querol-Ribelles等^[14]进行的一项302例CAP患者的研究发现,D-二聚体水平与APACHE II评分呈正相关($r = 0.23, P < 0.001$);并且随着PSI评分从Ⅰ级升到Ⅴ级,D-二聚体中位水平也从 $668\mu\text{g/L}$ 升高到 $2312\mu\text{g/L}$ ($r = 0.30, P < 0.001$);死亡患者的D-二聚体水平明显高于存活患者;需要机械通气患者的D-二聚体水平也明显高于不需要机械通气的患者,本研究结果与之相符。但最近Snijders等^[15]进行的一项评价D-二聚体与CAP预后关系的研究则认为,D-二聚体水平与CAP患者30d死亡率无关,由于该研究纳入患者病情相对较轻,30d死亡率仅有5.4%,因此说服力不强。

综上所述,D-二聚体水平能够反映老年重症CAP患者病情的严重程度,对30d死亡率有一定预测价值。因样本量相对较小,本研究结果尚需要多中心大样本研究来进一步证实。必须强调的是,由于CAP致病菌的千变万化和患者巨大的异质性,依靠某一个指标来判断患者的病情和预后是不科学的,生物标志物为临床提供有价值的信息但却无法替代临床医师的判断。分析每一名CAP患者的症状、体征和合并症,把生物标志物与PSI等评分标准有机结合起来,对患者病情进行综合判断,才能制定较为合理的治疗方案,取得最佳的治疗效果。

【参考文献】

[1] Fry AM, Shay DK, Holman RC, *et al.* Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1988-2002[J]. JAMA, 2005, 294(21): 2712-2719.

- [2] Fung HB, Monteagudo-Chu MO. Community-acquired pneumonia in the elderly[J]. Am J Geriatr Pharmacother, 2010, 8(1): 47-62.
- [3] Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, *et al.* A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia[J]. N Engl J Med, 1997, 336(4): 243-250.
- [4] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, *et al.* Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44 Suppl 2: S27-S72.
- [5] Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, *et al.* A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin[J]. JAMA, 2000, 283(6): 749-755.
- [6] Van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, *et al.* Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review[J]. BMJ, 2005, 331(7507): 26.
- [7] Nseir W, Farah R, Mograbi J, *et al.* Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia: a cohort study[J]. J Crit Care, 2013, 28(3): 291-295.
- [8] Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia[J]. Am J Med, 2008, 121(3): 219-225.
- [9] Robert-Ebadi H, Righini M. Diagnosis and management of pulmonary embolism in the elderly[J]. Eur J Intern Med, 2014, 25(4): 343-349.
- [10] Lippi G, Bonfanti L, Saccenti C, *et al.* Causes of elevated D-dimer in patients admitted to a large urban emergency department[J]. Eur J Intern Med, 2014, 25(1): 45-48.
- [11] Van der Hulle T, den Exter PL, Erkens PG, *et al.* Variable D-dimer thresholds for diagnosis of clinically suspected acute pulmonary embolism[J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(11): 1986-1992.
- [12] Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, *et al.* Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure[J]. Crit Care Med, 2005, 33(2): 341-348.
- [13] Levi M, van der Poll T, Büller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation[J]. Circulation, 2004, 109(22): 2698-2704.
- [14] Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Grau E, *et al.* Plasma D-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia[J]. Chest, 2004, 126(4): 1087-1092.
- [15] Snijders D, Schoorl M, Schoorl M, *et al.* D-dimer levels in assessing severity and clinical outcome in patients with community-acquired pneumonia. A secondary analysis of a randomised clinical trial[J]. Eur J Intern Med, 2012, 23(5): 436-441.

(编辑:李菁竹)