

·论著·

## 下肢创伤骨折后静脉血栓栓塞症相关检测项目分析

杜治国,何龙,黄进,邹琴

(武汉市第四医院/华中科技大学同济医学院附属普爱医院检验科,湖北 武汉 430033)

**摘要:**目的 分析 D-二聚体、C 反应蛋白(CRP)及血小板(PLT)检测在下肢创伤骨折后静脉血栓栓塞症(VTE)中的临床应用。方法 回顾分析 2017 年 1 月~2018 年 1 月我院收治的下肢骨创伤患者 84 例,按照纳入及排除标准确诊 VT 患者作为 VTE 组(40 例),排除 VTE 患者作为非 VTE 组(44 例),另选择同期来我院体检的健康者作为对照组(40 例)。比较三组血浆 D-二聚体、CRP 及 PLT 水平,并对有差异的检测项目与 VTE 之间进行多因素 Logistic 回归分析,同时绘制受试者工作曲线(ROC)分析各项目对 VTE 的诊断效率。结果 VTE 组和非 VTE 组 D-二聚体阳性率、CRP 阳性率均高于对照组,且 VTE 组 CRP 阳性率高于非 VTE 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而 VTE 组与非 VTE 组间 D-二聚体阳性率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。三组 PLT 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。下肢创伤骨折患者的多因素 Logistic 回归分析显示:CRP $\geq 20$  mg/L、D-二聚体 $\geq 5$  mg/L 和 3 mg/L $<$ D-二聚体 $< 5$  mg/L 为 VTE 发生的危险因素,且其水平越高危险性越大。D-二聚体联合 CRP 诊断 VTE 的曲线下面积(AUC)为 0.857,高于单独 D-二聚体和 CRP 诊断的 0.815 和 0.702。结论 下肢骨创伤患者 D-二聚体、CRP 水平升高为 VTE 发生的危险因素,且其水平越高危险性越大。D-二聚体和 CRP 水平联合检测应用于筛选和预测下肢骨创伤后 VTE 有一定的临床价值,而 PLT 水平检测对于下肢骨创伤后 VTE 诊断无临床价值。

**关键词:**D-二聚体;C 反应蛋白;血小板;创伤骨折;静脉血栓栓塞症

中图分类号:R683.42

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.10.022

文章编号:1006-1959(2019)10-0064-03

### Analysis of Related Items of Venous Thromboembolism after Traumatic Fracture of Lower Extremity

DU Zhi-guo, HE Long, HUANG Jin, ZOU Qin

(The Fourth Hospital of Wuhan/Department of Clinical Laboratory, Pu'ai Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430033, Hubei, China)

**Abstract:** Objective To analyze the clinical application of D-dimer, C-reactive protein (CRP) and platelet (PLT) in the detection of venous thromboembolism (VTE) in lower extremity traumatic fractures. Methods A retrospective analysis of 84 patients with lower extremity bone trauma admitted to our hospital from January 2017 to January 2018 was performed. According to the inclusion and exclusion criteria, VT patients were diagnosed as VTE group (40 cases), and VTE patients were excluded as non-VTE group (44 cases). In addition, the healthy person who came to our hospital for the same period of time was selected as the control group (40 cases). Three groups of plasma D-dimer, CRP and PLT levels were compared, and multivariate logistic regression analysis was performed between the different test items and VTE. The receiver operating curve (ROC) was also analyzed to analyze the VTE diagnosis of each item. effectiveness. Results The positive rate and positive CRP rate of D-dimer in VTE group and non-VTE group were higher than those in control group, and the positive rate of CRP in VTE group was higher than that in non-VTE group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the positive rate of D-dimer between VTE group and non-VTE group ( $P>0.05$ ). There was no significant difference in the PLT levels between the three groups ( $P>0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis of patients with lower extremity trauma fractures showed: CRP $\geq 20$  mg/L, D-dimer $\geq 5$  mg/L and 3 mg/L $<$ D-dimer $< 5$  mg/L is the risk of VTE Factors, and the higher the level, the greater the risk. The area under the curve (AUC) for the diagnosis of VTE by D-dimer combined with CRP was 0.857, which was higher than the 0.815 and 0.702 diagnosed by D-dimer alone and CRP. Conclusion The increase of D-dimer and CRP levels in patients with lower extremity bone trauma is a risk factor for VTE, and the higher the level, the greater the risk. The combined detection of D-dimer and CRP levels has a certain clinical value in screening and predicting VTE after lower limb bone trauma, and PLT level detection has no clinical value for the diagnosis of VTE after lower limb bone trauma.

**Key words:** D-dimer; C-reactive protein; Platelets; Traumatic fractures; Venous thromboembolism

下肢创伤骨折后静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)和肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE),二者是同一疾病不同部位、不同阶段的表现。创伤可以造成组织、血管内皮的广泛损伤,引起血流缓慢及血液高凝状态,这也是导致 VTE 的三大因素<sup>[1]</sup>,加之创伤后身体制动,导致患者发生 VTE 的几率较高。早期诊断 VTE 并进行临床干预治疗,对于减少患者并发症具有重要意义。

基金项目:湖北省自然科学基金(编号:2018CFB245)

作者简介:杜治国(1983.9-),男,湖北仙桃人,硕士,主治医师,血液细胞室组长,主要从事血细胞形态学、流式细胞技术及血栓与止血的研究工作

对于骨创伤后疑似 VTE 的患者,其确诊“金标准”为加压彩色多普勒超声和计算机断层扫描肺血管造影(computed tomographic pulmonary angiography, CT-PA),但由于大多数患者并无特异性症状,因此难以对每位患者都进行上述检查,容易造成漏诊。D-二聚体为纤溶酶水解交联纤维蛋白的降解产物,可直接反映生物体内纤维蛋白溶解活性及凝血功能。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种在肝脏中合成的急性期反应物,在组织损伤、炎症感染等情况下,其浓度可明显升高。血小板(blood platelet, PLT)为早期血栓形成提供磷脂膜表面,是血管内血栓形成的重要参与者。本研究主要探讨 D-二聚体、CRP

和 PLT 三个检测项目与 VTE 的关系,分析各项目对下肢骨创伤后 VTE 的诊断效率,为预测和筛选创伤后 VTE 提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾分析 2017 年 1 月~2018 年 1 月武汉市第四医院收治的下肢骨创伤患者 84 例,按照纳入及排除标准分为确诊 VTE 患者作为 VTE 组(40 例),排除 VTE 患者作为非 VTE 组(44 例)。VTE 组中男性 16 例,女性 24 例,年龄 36~81 岁,平均年龄( $61.25 \pm 13.69$ )岁;非 VTE 组中男性 18 例,女性 26 例,年龄 27~87 岁,平均年龄( $60.83 \pm 13.92$ )岁。另选择同期来我院体检的健康者作为对照组(40 例),其中男性 17 例,女性 23 例,年龄 24~85 岁,平均年龄( $60.23 \pm 13.38$ )岁。三组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经医院伦理委员会审批通过,患者知情同意并签署知情同意书。

**1.2 纳入与排除标准** 纳入标准:VTE 组:下肢骨创伤后 3 d 以上,经加压静脉彩色多普勒超声或 CTPA 检查确诊 VTE 的患者;非 VTE 组:下肢骨创伤后 3 d 以上,经加压静脉彩色多普勒超声或 CTPA 检查明确排除 VTE 的患者。排除标准:①下肢骨创伤小于 3 d 出现 VTE 者;②恶性肿瘤(包括实体瘤、白血病、淋巴瘤等)者;③慢性支气管炎、肾炎、肝炎等慢性炎症性疾病者;④妊娠者;⑤心脑血管疾病者;⑥重症感染者。

**1.3 VTE 诊断方法** 采用加压静脉彩色多普勒超声诊断 DVT,采用 CTPA 诊断 PTE。当 DVT 或 PTE 临床评分为中高风险或者出现疑似 VTE 症状时,进行静脉彩色多普勒超声检查排除 DVT,必要时行 CT-PA 排查 PTE。

**1.4 D-二聚体、CRP、PLT 标本检测** 所有患者和健康对照者清晨空腹于肘静脉采集枸橼酸钠、EDTA-K 和黄头促凝管静脉血各 2 ml。EDTA 标本管进行 PLT 检测,D-二聚体和 CRP 标本管以 4000 r/min 离心 10 min 上机检测,所有项目检测前均进行了室内质控并确保在控,且在 2 h 内检测完成。采用免疫比

浊法定量检测 D-二聚体及 CRP 水平,D-二聚体检测使用仪器为 SYSMEX CA7000,配套试剂为 SIEMENS innovance D-dimer 试剂盒,CRP 检测使用仪器为西门子 SIEMENS BN2,配套试剂为 SIEMENS CardioPhase hsCRP 试剂盒。PLT 检测使用仪器为 SYSMEX XE5000,配套 SYSMEX 原装试剂。

**1.5 观察指标** 比较三组患者的血浆 D-二聚体、CRP 及 PLT 水平,并对有差异的检测项目与 VTE 之间进行多因素 Logistic 回归分析,同时绘制受试者工作曲线(ROC)分析各项目对 VTE 的诊断效率。D-二聚体正常参考范围为  $\leq 0.55$  mg/L,CRP 正常参考范围为  $\leq 10$  mg/L。

**1.6 统计学方法** 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,行  $t$  检验,计数资料采用(%)表示,行  $\chi^2$  检验,方差齐性者采用 LSD- $t$  检验,方差不齐者采用 Dunnett'S T3 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。组间比较有统计学差异的检测项目做 ROC 曲线及 Logistic 回归分析。

## 2 结果

**2.1 三组 D-二聚体、D-二聚体阳性率、CRP、CRP 阳性率和 PLT 水平比较** VTE 组和非 VTE 组 D-二聚体阳性率、CRP 阳性率均高于对照组,且 VTE 组 CRP 阳性率高于非 VTE 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 VTE 组与非 VTE 组间 D-二聚体阳性率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。三组 PLT 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

**2.2 D-二聚体、CRP 与 VTE 的多因素 Logistic 回归分析** CRP  $\geq 20$  mg/L、D-二聚体  $\geq 5$  mg/L 和 5 mg/L  $>$  D-二聚体  $> 3$  mg/L 为 VTE 发生的危险因素,且其水平越高危险性越大,见表 2。

**2.3 创伤骨折患者 D-二聚体、CRP 诊断 VTE 中的诊断效率分析** 根据创伤骨折患者 D-二聚体、CRP 数据绘制 ROC 曲线(见图 1),其中 D-二聚体诊断 VTE 的曲线下面积(AUC)为 0.815,标准误为 0.044;CRP 诊断 VTE 的 AUC 为 0.702,标准误为 0.055;D-二聚体联合 CRP 诊断 VTE 的 AUC 为 0.857,标准误为 0.040。

表 1 三组 D-二聚体、D-二聚体阳性率、CRP 水平、CRP 阳性率和 PLT 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	D-二聚体(mg/L)	D-二聚体阳性率(%)	CRP(mg/L)	CRP 阳性率(%)	PLT( $\times 10^9$ )
VTE 组	40	$7.48 \pm 3.73$	100.00	$27.18 \pm 20.70$	77.50	$220.48 \pm 84.32$
非 VTE 组	44	$4.00 \pm 2.77$	100.00	$16.50 \pm 13.97$	59.09	$211.02 \pm 74.28$
对照组	40	$0.23 \pm 0.14$	2.50	$3.77 \pm 1.06$	0	$235.65 \pm 50.80$

表 2 D-二聚体、CRP 水平与骨创伤患者发生 VTE 的多因素 Logistic 回归分析

项目	OR	95% CI	P
CRP(mg/L)	CRP $\geq 20$	4.07	1.17~14.12
	$10 < \text{CRP} < 20$	2.87	0.78~10.57
D-二聚体(mg/L)	D-二聚体 $\geq 5$	26.46	5.15~135.88
	$3 < \text{D-二聚体} < 5$	7.85	1.42~43.50

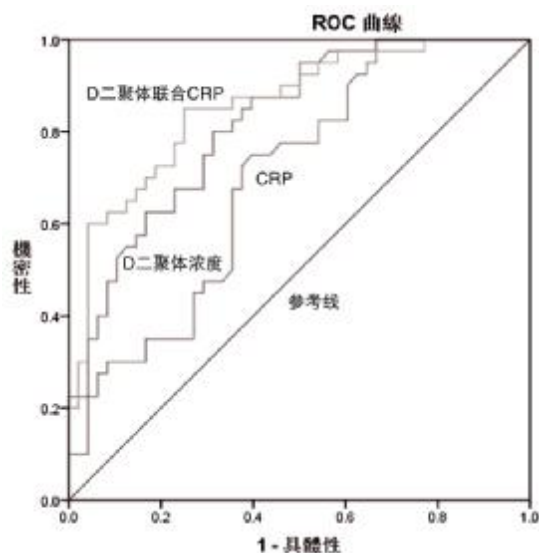


图 1 创伤骨折患者 D-二聚体、CRP 诊断 VTE 的 ROC 曲线  
3 讨论

D-二聚体为纤溶酶水解交联纤维蛋白的降解产物,可直接反映生物体内纤维蛋白溶解活性及凝血功能,其在 VTE 的排查及风险评估、溶栓治疗的监测等方面具有一定的临床价值<sup>[2,3]</sup>。CRP 是一种在肝脏中合成的急性期反应物,在组织损伤、炎症感染等情况下,其浓度可明显升高。有研究表明<sup>[4]</sup>,老年患者手术后 24 h 内的 CRP 水平与早期 VTE 的发病相关。正常人血浆中 D-二聚体、CRP 含量极少,骨创伤导致凝血纤溶系统活化以及引起人体的应激反应,使得 D-二聚体、CRP 水平升高,同时手术的方式、不同能量或部位的创伤、特殊的用药、术中输血等因素均会引起 D-二聚体、CRP 水平的明显变化,其也与 VTE 的发生有一定关系<sup>[5-7]</sup>。

本研究中 VTE 组和非 VTE 组 D-二聚体阳性率、CRP 阳性率均高于对照组,且 VTE 组 CRP 阳性率高于非 VTE 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。这表明 D-二聚体和 CRP 的水平升高与下肢骨创伤及创伤后 VTE 之间还是有着密切联系。多因素 Logistic 回归分析显示:D-二聚体、CRP 水平增高为 VTE 发病的危险因素,且其水平越高危险性越大。进一步表明 D-二聚体和 CRP 的检测可以用于下肢骨创伤后 VTE 的诊断及预测。VTE 组患者的 D-二聚体阳性率为 100%,且非 VTE 组患者的 D-二聚体阳性率也为 100%,表明 D-二聚体 cutoff 值 0.55 mg/L 用于排除临床评分低风险患者下肢骨创伤后 VTE 的作用显著,而不宜用于 VTE 的确诊诊断。同样,VTE 组 CRP 阳性率为 77.50%,高于非 VTE 组的 59.09%,表明 CRP 对于 VTE 的诊断特异性较差,不宜用于 VTE 的确诊诊断。总之,D-二聚体、CRP 检测对 VTE 的诊断价值不是体现在确诊诊断方面,而是体现在风险预测和排除诊断方面。

有研究表明<sup>[7]</sup>,CRP 水平增高与 VTE 发病风险增大之间存在一定剂量反应的线性关系,同时可提高 D-二聚体的 cutoff 值来提高诊断 VTE 的特异性和灵敏度。本研究以骨创伤患者 D-二聚体、CRP 水平与 VTE 的关系做 ROC 曲线,发现 D-二聚体联合 CRP 较单独 D-二聚体或 CRP 诊断创伤后 VTE 的 AUC 有所增加,可见 D-二聚体、CRP 检测对于 VTE 诊断有一定的价值,两者联合检测能小幅提高 VTE 的诊断效率。相关指南也指出,D-二聚体检测应联合 VTE 的临床可能性评价(如 Caprini、Wells、Geneva 改良评分系统等)治疗下肢骨创伤后 VTE 具有更重要的临床指导意义<sup>[8]</sup>,也是有待进一步研究的内容。本研究中三组 PLT 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明 PLT 对于下肢骨创伤后 VTE 无临床价值。

综上所述,下肢骨创伤患者 D-二聚体、CRP 水平升高与为 VTE 发生的危险因素,且其水平越高危险性越大。D-二聚体和 CRP 水平联合检测应用于筛选和预测下肢骨创伤后 VTE 有一定的临床价值,而 PLT 水平检测对于下肢骨创伤后 VTE 诊断无临床价值。

#### 参考文献:

- [1]Malone PC,Agutter PS.Deep venous thrombosis:The valve cusp hypoxia thesis and its incompatibility with modern orthodoxy[J].Med Hypotheses,2016(86):60-66.
- [2]Khalafallah A,Jarvis C,Morse M,et al.Evaluation of the inno-vance D-dimer assay for the diagnosis of disseminated intravas-cular coagulopathy in different clinical settings [J].Clin Appl Thromb Hemost,2014,20(1):91-97.
- [3]Wells PS.Pulmonary embolism:a clinician's perspective [J].Semin Nucl Med,2008,38(6):404-411.
- [4]Shih L,Kaplan D,Kraiss LW,et al.Platelet-Monocyte Aggre-gates and C-Reactive Protein are Associated with VTE in Old-er Surgical Patients[J].Sci Rep,2016(6):27478.
- [5]Niikura T,Sakai Y,Lee SY,et al.D-dimer levels to screen for venous thromboembolism in patients with fractures caused by high-energy injuries[J].J Orthop Sci,2015,20(4):682-688.
- [6]董玉金,张铁慧,钟声,等.创伤骨折患者深静脉血栓形成的危险因素分析[J].中华骨科杂志,2015,35(11):1077-1083.
- [7]Kunutsor SK,Seidu S,Blom AW.Serum C-reactive protein increases the risk of venous thromboembolism: a prospective study and meta-analysis of published prospective evidence[J].Eur J Epidemiol,2017,(32):657-667.
- [8]中国健康促进基金会血栓与血管专项基金专家委员会,中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会.医院内静脉血栓栓塞症防止与管理建议[J].中华医学杂志,2018,98(18):1383-1388.

收稿日期:2019-2-20;修回日期:2019-3-2

编辑/杜帆