

急性主动脉夹层患者血清标志物联合检测的临床意义^{*}

新疆医科大学第一附属医院 张丹 汪浩¹ 王宝珠 马翔^{*}, 乌鲁木齐 830054

摘要 目的:探讨血清 D-二聚体(D-Dimer)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)作为急性主动脉夹层(AAD)早期辅助诊断标志物的可行性。方法:纳入以胸痛为主诉并且经食管超声心动图(TEE)、主动脉 CT 血管成像(CTA)和磁共振血管造影(MRA)等确诊为 AAD 的患者 60 例为病例组,健康体检者 28 例为对照组。测定 9 种血清相关标志物浓度,利用 ROC 曲线辅助早期诊断 AAD,并对灵敏度较高的指标进行逐渐增加的组合方式计算联合诊断时的灵敏度、特异性、诊断准确度等相关参数。结果:与对照组比较,病例组血清 D-Dimer 及 MMP-9 等各项指标均有不同程度的升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),最佳早期诊断组合为 D-Dimer + MMP-9 + 内皮素 + 调宁蛋白。结论:结论:D-Dimer、MMP-9 可作为潜在的辅助 AAD 早期诊断标志物;联合各项血清标志物能有效提高诊断 AAD 的敏感度及准确度。

关键词 急性主动脉夹层; D-二聚体; 基质金属蛋白酶-9; 血清标志物; 联合检测

中图分类号 R543.1 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20190606

Clinical significance of combined detection of serum markers in patients with acute aortic dissection ZHANG Dan, WANG Hao¹, WANG Bao-zhu, MA Xiang^{*}. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Abstract Objective: To explore the feasibility of detecting the serum levels of D-Dimer, matrix metalloproteinase-9 as early diagnostic markers for acute aortic dissection (AAD). Methods: Sixty patients diagnosed as AAD with chest pain as the main complaint, by transesophageal echocardiography (TEE), aortic computed tomography angiography (CTA), and magnetic resonance angiography (MRA) were included in the case group, and 28 healthy adults served as control group. The concentrations of 9 related serum markers were detected, ROC curve was used to assist early diagnosis of AAD, and the combination of higher sensitivity indicators was gradually increased to calculate the sensitivity, specificity, diagnostic accuracy and other related parameters. Results: Compared with those of control group, concentrations of D-Dimer and MMP-9 significantly increased to varying degrees in the case group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). The best early diagnosis combination was MMP-9 + D-Dimer + ET-1 + Calponin. Conclusion: D-Dimer might be an early diagnostic marker for AAD. Combined detection of serum markers can improve the diagnostic sensitivity and accuracy of AAD.

Key words Acute aortic dissection; D-Dimer; MMP-9; Serum biomarkers; Combined detection

目前临床上对于胸背部疼痛疑似急性主动脉夹层(acute aortic dissection, AAD)的患者诊断主要依靠影像学技术^[1,2],如经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)^[3]、主动脉 CT 血管成像(computed tomography angiography, CTA)和磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)^[4],能否选择灵敏度高、特异性好的临床实验室指标辅助 AAD 的早期诊断呢?本研究分析 D-Dimer、MMP-9 等指标对 AAD 的诊断价值。

资料与方法

一般资料 2015 年 1 月~2016 年 3 月在新疆

医科大学第一附属医院就诊,以首发表现为胸背部剧烈疼痛收入住院,完善主动脉 CTA 后明确诊断为 AAD 的患者 60 例为病例组,其中男性 50 例(83.3%),女性 10 例(16.7%);平均年龄(51.43 ± 10.52)岁。并选择同时期在我院体检中心完成相关体检项目的健康者 28 例为对照组,其中男性 22 例(78.6%),女性 6 例(21.4%);平均年龄(52.71 ± 10.92)岁。

纳入与排除标准 纳入标准:①发病时间(症状出现时间) < 2 d;②经主动脉 CTA 明确诊断为 AAD 患者;③6 个月内未服用他汀类药物。排除标准:①合并心力衰竭、心脏瓣膜病者;②合并风湿免疫性疾病者;③合并冠状动脉粥样硬化性心脏病者;④合并外周血管疾病者;⑤诊断为马凡综合征等相关遗传性疾病者;⑥合并妊娠者;⑦近3个月

^{*}基金项目:国家自然科学基金项目(No:81660085)

¹新疆医科大学第二附属医院

^{*}通信作者:马翔, E-mail: maxiangxj@yeah.net

患感染性疾病者;⑧凝血功能异常者。本研究经医院伦理道德委员会审核,所有患者及其家属知情并且签署知情同意书。

方法 患者在明确诊断AAD后,立即使用ED-TA采血管(美国BD公司)收集外周全血5 mL,并于4 h内离心(3 000 r/min, 20 min)获取血清,以100 μ L分装入冻存管中,每个样本均收集3管,待编号分装完成后,将样本置于-80℃冰箱中保存,避免标本污染及反复解冻。上述过程严格控制在4 h以内,溶血标本直接弃用,所收集样本仅在使用时融冻1次。对照组血液样本经与其本人沟通同意后,于次日清晨空腹抽血留样,收集保存过程同病例组。采用日立全自动生化分析仪进行生化检测,购买ELISA试剂盒(武汉基因美科技有限公司),检测内容包括亲环素A(CyPA)、基质金属蛋白酶-12(MMP-12)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、C-反应蛋白(CRP)、D-二聚体(D-Dimer)、调宁蛋白(Calponin)、内皮素(ET-1)、转化生长因子- β (TGF- β)、N基末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP)等9项相关指标的浓度。通过本院电子病历系统收集患者临床资料及相关检验结果。

结果判断 各项检测结果超过正常参考值上限,即可判断为阳性^[5]。按照标准工时计算各指标对AAD诊断的灵敏度、特异性和准确度。灵敏度=真阳性/(真阳性+假阳性) $\times 100\%$;特异性=真阴性/(真阴性+假阳性) $\times 100\%$;准确度=(真阳性+真阴性)/(真阳性+假阳性+真阴性+假阴性) $\times 100\%$ 。

统计学处理 采用SPSS 21.0统计学软件,连续性变量首先使用K-S正态性检验。符合正态分布的变量采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的变量采用中位数(25%~75%百分位数)表示,2组间比较采用非参数秩和检验。利用ROC曲线分析确定早期诊断AAD的各项指标最佳临界值和ROC曲线下面积(AUC),并分别计算AUC>0.7的各项指标及其不同方式联合诊断时的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比、诊断准确度等相关参数。

结 果

一般资料 2组在性别及年龄等方面比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。2组患高血压构成比较,差异有统计学意义($P<0.01$),见表1。

AAD早期诊断 病例组血清CRP、D-Dimer、Calponin、ET-1、TGF- β 、MMP-9、CyPA、MMP-12、NT-proBNP水平较对照组明显增高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表2。

ROC曲线分析 相关指标对AAD的诊断价值各相关指标的ROC曲线下面积按从小到大分别为: CyPA(0.632)<CRP(0.643)<MMP-12(0.734)<NT-proBNP(0.771)<TGF- β (0.836)<Calponin(0.848)<ET-1(0.937)<D-Dimer(0.938)<MMP-9(0.939)。本研究中,ET-1、D-Dimer、MMP-9三项指标的特异性、灵敏度和诊断准确度较高。阳性似然比>10的指标有ET-1、D-Dimer、MMP-9。其余指标的阳性似然比均<10,见表3。

表1 2组基线特征比较

组别	例	性别[例(%)]		年龄(岁)	高血压[例(%)]	夹层分型[例(%)]		
		男	女			Stanford A型	Stanford B型	壁间血肿
病例组	60	50(83.3)	10(16.7)	51.43 $\pm$ 10.52	53(88.3)*	5(8.3)	45(75.0)	10(16.7)
对照组	28	22(78.6)	6(21.4)	52.71 $\pm$ 10.92	12(42.9)	—	—	—

注:与对照组比较,* $P<0.01$

表2 2组检测指标比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	CRP(pg/mL)	D-Dimer(ng/mL)	Calponin(pg/mL)	ET-1 (pg/mL)
病例组	60	562. 87 ± 181. 29 *	112. 48 ± 37. 68 * *	3333. 7 ± 645. 69 * *	100. 61 ± 35. 27 * *
对照组	28	474. 23 ± 161. 00	50. 64 ± 14. 38	2404. 56 ± 630. 79	43. 71 ± 16. 39

组别	例	TGF-β(pg/mL)	MMP-9(μg/L)	CyPA(ng/mL)	MMP-12(pg/mL)	NT-proBNP(pg/mL)
病例组	60	324. 15 ± 76. 45 * *	12. 96 ± 4. 15 * *	11. 24 ± 3. 97 *	2939. 2 ± 923. 48 * *	322. 11 ± 118. 06 * *
对照组	28	226. 38 ± 60. 38	5. 67 ± 1. 85	9. 33 ± 3. 96	2139. 3 ± 773. 75	211. 99 ± 69. 08

注:与对照组比较,* $P<0.05$;** $P<0.01$

表 3 AAD 诊断标志物相关项目统计学参数

检测项目	AUC	Cutoff	Sen (%)	Spe (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR +	LR -	AC (%)
CRP	0.643 (0.523 ~ 0.763)	489.847	65.0	60.7	78.0	44.7	1.655	0.576	63.6
D-Dimer	0.938 (0.893 ~ 0.984)	71.868	81.7	97.1	95.6	71.8	28.172	0.196	87.5
Calponin	0.848 (0.762 ~ 0.933)	2806.103	78.3	82.1	90.4	63.9	4.387	0.264	79.5
ET-1	0.937 (0.891 ~ 0.983)	69.067	80.0	97.6	93.2	70.0	33.333	0.205	86.4
TGF-β	0.836 (0.751 ~ 0.920)	280.118	70.0	89.3	93.3	58.1	6.533	0.336	76.1
MMP-9	0.939 (0.891 ~ 0.986)	8.745	81.7	95.7	93.2	71.8	19.000	0.183	87.5
NT-proBNP	0.771 (0.674 ~ 0.868)	300.220	61.7	92.9	94.9	53.1	8.633	0.413	71.6
CyPA	0.632 (0.505 ~ 0.758)	8.052	80.0	53.6	78.7	55.6	1.723	0.373	71.6
MMP-12	0.734 (0.627 ~ 0.841)	2010.578	86.7	50.0	78.8	63.6	1.733	0.267	75.0

注：Cutoff：截断值；Sen：灵敏度；Spe：特异性；PPV：阳性预测值；NPV：阴性预测值；LR +：阳性似然比；LR -：阴性似然比；AC：诊断准确度

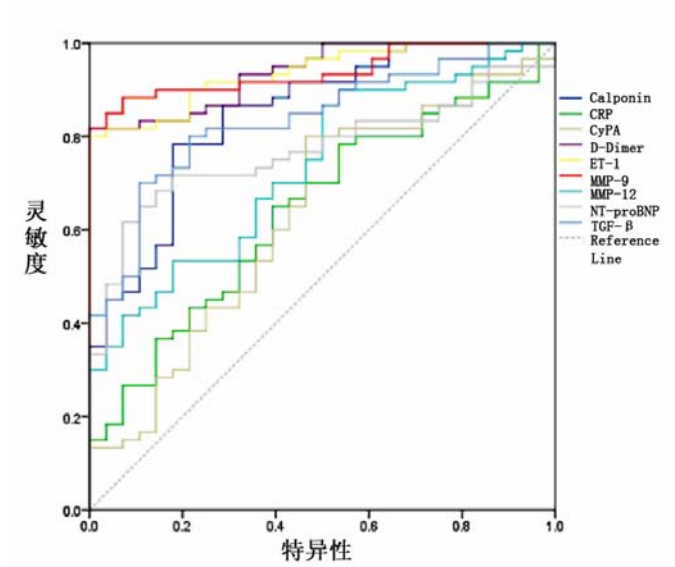


图 1 ROC 曲线图

AAD 早期诊断平行联合辅助诊断 AAD 结果 选取 AUC >0.7 的指标为联合诊断的备选指标：MMP-12、NT-BNP、TGF-β、ET-1、D-Dimer、MMP-9、Calponin 七项指标。AUC 按照由大到小的顺序进行排列：MMP-9(0.939) > D-Dimer(0.938) > ET-1(0.937) > Calponin(0.848) > TGF-β(0.836) > NT-BNP(0.771) > MMP-12(0.734)，寻找最佳的平行联合诊断公式，最佳早期辅助诊断 AAD 组合为 MMP-9 + D-Dimer + ET-1 + Calponin，见表 4。

AAD 早期诊断序列联合辅助诊断 AAD 结果 筛

选 9 项检测指标中 ROC 曲线图 AUC >0.7 的指标，最终得到 MMP-12、NT-BNP、TGF-β、ET-1、D-Dimer、MMP-9、Calponin 7 项指标。按由大到小的顺序寻找最佳的序列联合诊断公式，最佳早期辅助诊断 AAD 组合为 MMP-9 + D-Dimer + ET-1 + Calponin，见表 5。

讨 论

本研究 AAD 患者血清 ET-1、D-Dimer、MMP-9 三项指标的特异性均较高，分别为 97.6%、97.1%、95.7%，其灵敏度也较高，分别为 80.0%、81.7%、81.7%。ET-1 的浓度可反应内皮细胞的损伤，进而可推断内皮功能受损程度，并且有较强的血管收缩作用^[6,7]。故当 ET-1 的浓度增高时，可加强血管收缩，参与血管重塑，增加血管平滑肌细胞的数量^[8,9]。作为经典的主动脉夹层血清标记物，D-Dimer 对夹层的诊断具有重要价值，多项研究均表明其与 AAD 具有很强的关联性，当 AAD 发生时，假腔血栓形成，产生 D-二聚体释放入血，在诊断 AAD 时具有极高的灵敏度^[10~12]，但在胸痛为主诉的肺栓塞患者中也表现为增高^[13]，故应合理利用其特异性诊断 AAD，并且最好作为阴性指标用以排除临床表现与 AAD 类似疾病^[14,15]。而 MMP-9 作为 AAD 发病后最早出现变化的标记物，似乎也可作为早期诊断

表 4 AAD 早期诊断平行联合辅助诊断 AAD 结果

组合公式	Sen(%)	Spe(%)	PPV(%)	NPV(%)	LR +	LR-	AC(%)
公式一	87.96	69.15	79.34	71.49	2.85	0.17	88.23
公式二	90.39	63.28	77.59	74.56	2.46	0.15	85.34
公式三	94.33	61.79	75.31	80.28	2.46	0.09	84.98
公式四	95.26	54.55	70.17	83.43	2.09	0.08	79.34
公式五	95.89	40.24	68.59	85.97	1.60	0.10	74.10
公式六	96.12	32.57	64.21	89.64	1.42	0.12	70.21

注:公式一:MMP-9 + D-Dimer;公式二:MMP-9 + D-Dimer + ET-1;公式三:MMP-9 + D-Dimer + ET-1 + Calponin;公式四:MMP-9 + D-Dimer + ET-1 + Calponin + TGF- β ;公式五:MMP-9 + D-Dimer + ET-1 + Calponin + TGF- β + NT-BNP;公式六:MMP-9 + D-Dimer + ET-1 + Calponin + TGF- β + NT-BNP + MMP-12

表 5 AAD 早期诊断序列联合辅助诊断 AAD 结果

组合公式	Sen(%)	Spe(%)	PPV(%)	NPV(%)	LR +	LR -	AC(%)
公式一	79.45	81.54	83.47	75.41	4.30	0.25	77.32
公式二	76.35	85.79	81.44	72.37	5.37	0.27	73.46
公式三	75.72	90.35	84.21	70.94	7.84	0.26	71.87
公式四	71.48	92.33	80.18	68.72	9.32	0.30	69.43
公式五	69.35	93.78	77.47	67.34	11.16	0.37	64.31
公式六	65.21	94.38	76.39	70.2	11.60	0.36	58.47

注:公式一:MMP-9 + D-Dimer;公式二:MMP-9 + D-Dimer + ET-1;公式三:MMP-9 + D-Dimer + ET-1 + Calponin;公式四:MMP-9 + D-Dimer + ET-1 + Calponin + TGF- β ;公式五:MMP-9 + D-Dimer + ET-1 + Calponin + TGF- β + NT-BNP;公式六:MMP-9 + D-Dimer + ET-1 + Calponin + TGF- β + NT-BNP + MMP-12

的一个指标^[16,17],有研究显示,对 AAD 的患者进行 2 个月的随访发现,MMP-9 的浓度持续增加,提示 MMP-9 有可能参与血管重塑,这与 ACE II 刺激动脉夹层的反应部位后,中性粒细胞增多导致 MMP-9 的释放有一定相关性^[18~20]。

但是,ET-1、D-Dimer 所涉疾病范围广,尤其在急性心肌梗死、房颤等疾病中均有不同程度升高,故 ET-1、D-Dimer 诊断尚缺乏特异性,存在单一检测指标阳性率低的特点。本研究分析发现 MMP-9 + D-Dimer + ET-1 + Calponin 联合辅助 AAD 的诊断具备较高的诊断性及特异性。

参考文献

- Zhang J, Cheng B, Yang M, et al. Predicting in-hospital death in patients with type B acute aortic dissection[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019,98(32):e16462.
- Nienaber CA, Clough RE. Management of acute aortic dissection[J]. *Lancet*, 2015,385 (9970): 800-811.
- Liu F, Huang L. Usefulness of ultrasound in the management of aortic dissection[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2018,19(3):103-109.
- Rbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases; document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (Esc) [J]. *Eur Heart J*,

2014,35(41):2873-2926.

- Suzuki T, Eagle KA. Biomarker-Assisted Diagnosis of Acute Aortic Dissection[J]. *Circulation*, 2018,137(3):270-272.
- Chen Q, Lu Y, Qiao Y, et al. Endothelin B Receptor is Involved in Endothelin-1 Induced Cell Response in Vascular Smooth Muscle Cells [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2019,19(12):7551-7556.
- Jensen MF, Nedergaard S, Nielsen HN, et al. Endothelin-1 induces a strong pressor effect in ball pythons (*Python regius*) [J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2019,(2):110620.
- Patel S, Fedinec AL, Liu J, et al. H2S mediates the vasodilator effect of endothelin-1 in the cerebral circulation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018,315(6):H1759-H1764.
- Huang B, Zhang W, Wei L, et al. Resveratrol down-regulates endothelin type B receptors in vascular smooth muscle cells via Sirt1/ERK1/2/NF- κ B signaling pathways[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018,840(5):44-49.
- Morello F, Muelle C, Soeiro AM, et al. Response by morello et al to letters regarding article, "Diagnostic accuracy of the aortic dissection detection risk score Plus D-Dimer for acute aortic syndromes: The ADVISED Prospective multicenter study" [J]. *Circulation*, 2018,138(4):448-449.
- Fang Z, Zhu XH, Wei X, et al. The diagnostic value of combined D-dimer with other indicators in suspected acute aortic dissection patients[J]. *Int J Cardiol*, 2018,268(5):215.
- Nitta K, Imamura H, Kashima Y, et al. Impact of a negative D-dimer result on the initial assessment of acute aortic dissection [J]. *Int J Cardiol*, 2018,258(5):232-236.
- Hyde Congo K, Tomás A, Laranjeira Á, et al. Type B Aortic Dissection with Retrograde Intramural Hematoma and Pulmonary Embolism

- [J]. Rev Port Cir Cardiorac Vasc, 2018, 25(1-2): 73-76.
- 14 Rawat N, Mathur N, Rawat K, et al. Correlation of D-Dimer Level with the Presence and Severity of Pulmonary Embolism on Computed Tomography Pulmonary Angiography[J]. J Assoc Physicians India, 2018, 66(10): 40-41.
- 15 Zhao C, Hu JM, Guo DJ. Diagnostic value of D-dimer combined with Wells score for suspected pulmonary embolism[J]. Beijing Da Xue Xue Bao, 2018, 50(5): 828-832.
- 16 Fan F, Zhou Q, Xu Z, et al. Osteopontin in the Pathogenesis of Aortic Dissection by the Enhancement of MMP Expressions[J]. Int Heart J, 2019, 60(2): 429-435.
- 17 Hu Y, Lu L, Qiu Z, et al. Mechanical stretch aggravates aortic dissection by regulating MAPK pathway and the expression of MMP-9 and inflammation factors[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 108(6): 1294-1302.
- 18 Zeng T, Yuan J, Gan J, et al. Thrombospondin 1 Is Increased in the Aorta and Plasma of Patients With Acute Aortic Dissection[J]. Can J Cardiol, 2019, 35(1): 42-50.
- 19 Wu Z, Ruan Y, Chang J, et al. Angiotensin II is related to the acute aortic dissection complicated with lung injury through mediating the release of MMP9 from macrophages[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(3): 1426-1436.
- 20 Kurihara T, Shimizu-Hirota R, Shimoda M, et al. Neutrophil-derived matrix metalloproteinase 9 triggers acute aortic dissection[J]. Circulation, 2012, 126(25): 3070-3080.
- (2019-09-20 收稿 2019-11-30 修回)

医学名词规范使用的注意事项

1. 严格运用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词, 不应一义多词或一词多义。
2. 未经审定公布的词语, 可选用中国医学科学院医学情报研究所最新版《中文医学主题词表(CMeSH)》、《医学主题词注释字顺表》及中医古籍出版社的《中国中医药学主题词表》中的主题词。
3. 尚无统一译名的名词术语, 于文内第 1 次出现时注明原词或注释。
4. 中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准, 不得使用商品名。
5. 中药药典未收录者附注拉丁文。
6. 冠以外国人名体的征、病名等人名后不加“氏”或“s”, 如帕金森病; 若为单字名, 则保留“氏”字, 如福氏杆菌、尼氏染色(Nissl's staining)。
7. 名词术语一般应用全称, 若全称较长且反复使用, 可用缩略语或简称, 第 1 次出现时写出全称, 并加括号写出简称, 后文用简称。已通用的中文简称可用于文题, 但在文内仍应写出全称, 并注简称。
8. 中国地名以最新公布的行政区划名称为准, 外国地名的译名以新华社公开使用的译名为准。
9. 复合名词用半字线连接, 如下丘脑-垂体-肾上腺轴。
10. 英文名词除专有名词(国名、地名、姓氏、协作组、公司、会议等)首字母大写外, 其余均小写。德文名词首字母大写。

本刊编辑部