

炎症因子和D-二聚体在主动脉夹层预后评估中的作用研究进展

王一帆¹, 李俊杰^{2*}, 周磊³, 王倩梅²

¹西安医学院, 陕西 西安

²空军军医大学第一附属医院急诊科, 陕西 西安

³空军军医大学第一附属医院检验科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年5月5日; 录用日期: 2023年5月28日; 发布日期: 2023年6月7日

摘要

主动脉夹层是一种致命的心血管疾病, 对人类的生命和健康构成严重威胁, 手术治疗是目前唯一有效的治疗方法。然而, 其术后易并发各种脏器感染, 因此死亡率仍然居高不下。国内外最新文献报道监测血清炎症标志物水平与凝血功能有助于准确评估主动脉夹层患者的术后情况。本文拟回顾并综述炎症因子和D-二聚体在主动脉夹层预后评估中的作用研究进展, 以期尽早评估患者术后预后情况, 降低患者术后感染的风险, 为临床感染防控提供相关依据。

关键词

主动脉夹层, 炎症标志物, D-二聚体, 预后

Research Progress on the Role of Inflammatory Factors and D-Dimer in Prognosis Evaluation of Aortic Dissection

Yifan Wang¹, Junjie Li^{2*}, Lei Zhou³, Qianmei Wang²

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Emergency Department of the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an Shaanxi

³Laboratory Department of the First affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: May 5th, 2023; accepted: May 28th, 2023; published: Jun. 7th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 王一帆, 李俊杰, 周磊, 王倩梅. 炎症因子和 D-二聚体在主动脉夹层预后评估中的作用研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 8973-8978. DOI: 10.12677/acm.2023.1361256

Abstract

Aortic dissection is a fatal cardiovascular disease, which poses a serious threat to human life and health. Surgical treatment is the only effective treatment at present. However, it is easy to be complicated with various organ infections after operation, so the mortality rate is still high. It is reported in the latest literature at home and abroad that monitoring the level of serum inflammatory markers and blood coagulation is helpful to accurately evaluate the postoperative condition of patients with aortic dissection. This article reviews the research progress on the role of inflammatory factors and D-dimer in evaluating the prognosis of aortic dissection, in order to evaluate the postoperative prognosis of patients as soon as possible, reduce the risk of postoperative infection, and provide relevant basis for clinical infection prevention and control.

Keywords

Aortic Dissection, Inflammatory Markers, D-Dimer, Prognosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

主动脉夹层(aortic dissection, AD)是指主动脉腔内的血液从主动脉内膜撕裂处进入主动脉中膜,使中膜分离,沿主动脉长轴方向扩展形成主动脉壁的真假两腔分离状态[1]。根据发病时间的长短可将主动脉夹层分为急性主动脉夹层(发病时间 ≤ 14 d)和慢性主动脉夹层(发病时间 > 14 d)。又根据解剖位置可分为Stanford A型和Stanford B型,A型夹层是指破裂口累及升主动脉的夹层,B型夹层是指破裂口未累及升主动脉的夹层,其中Stanford A型主动脉夹层以病情进展迅速、并发症多、病死率高著称,是心血管外科最凶险的疾病之一[2]。孙立忠等人的研究表明,其发病后2 d内病死率每小时增加约1%,非手术治疗患者2周内病死率高达74% [3]。主动脉夹层体外循环时间长、手术创伤大、用量多以及器官的缺血再灌注等会诱发机体的炎症反应,而监测有价值的炎症标志物可以更早鉴别出高位患者,对主动脉夹层患者术后基本预后情况具有重要意义,现将其研究进展综述如下。

2. 炎症标志物与 AD

2.1. C 反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)

C 反应蛋白是一种主要由肝脏合成的,在包括主动脉夹层在内的多种情况下的炎症反应中,都会升高的非特异性急性时相反应蛋白,是急性炎症反应的标志[4]。更重要的是,血清CRP的水平可能反映了撕裂的主动脉壁炎症反应的剧烈程度,并且,CRP的水平与AD患者的不良预后密切相关[5]。此外,CRP还是一种可靠、在常规临床实践中易获得的AD预后预测性生物标志物[6]。研究发现在主动脉夹层动脉瘤发作时,血清CRP水平升高,5d左右可以达到高峰[7]。其水平升高与术后预后不良有一定相关性,是AD短期预后不良强有力的预警因子与危险因素,且CRP ≥ 30 mg/L的患者的并发症显著高于 < 30 mg/L的患者,CRP增高的程度与预后不良呈显著相关性[8] [9]。王夕翎等人[10]在包含140名AD患者的队列中构建了logistic回归模型,其研究结果显示,因CRP水平升高会增加体内活性氧的产生和一氧

化氮合成酶的活性,因此术前血清 CRP 水平高表达可作为 A 型主动脉夹层患者术后不良结局和死亡的独立危险因素,更易发生近期死亡。预测患者术后肾损伤的发生(敏感度为 86.4%,特异性为 69.8%)。血清 CRP 水平与 AD 患者术后血流感染同样密切相关,对夹层患者术后血流感染早期预测表现出良好的诊断预测价值,常用于诊断细菌感染,其水平在发生细菌炎症反应 24 h 内快速升高,除此之外,本研究还提出降钙素原、白细胞值、中性粒细胞绝对值均在 AD 患者术后血流感染早期预测表现出了良好的诊断预测价值[11]。王宝珠等人[12]认为 CRP 水平升高会导致全身应激反应增强,交感-肾上腺髓质系统兴奋引起心率加快、心收缩力加强以及血液重新分布,因此他们纳入了 30 名 AD 患者通过 Pearson 相关性分析证明了 CRP 水平与主动脉夹层患者的认知功能呈正相关关系。国外的一项研究结果表明[8],CRP 水平升高代表全身炎症水平高,这是 AD 的重要致病因素,并可能进一步促进其进展,且入院时 CRP 水平升高与 AD 患者院内死亡风险增加显著相关。

2.2. 降钙素原(Procalcitonin, PCT)

降钙素原是人体内重要的活性蛋白,生理状态下血液中的 PCT 水平极低,但当出现感染、炎症、脏器功能异常时可能出现 PCT 上升,并通过加剧炎症反应,诱导炎症反应综合征等的发生,主动脉夹层手术后 PCT 水平及其变化趋势可以作为预测术后结果的早期预后指标,水平持续升高预示着患者预后不良,水平下降则提示感染得到有效控制[13][14][15]。国内一项研究结果显示[16],PCT 作为早期感染的监测指标,其敏感性及特异性明显高于常规炎症因子。血清 PCT 浓度不仅是感染性疾病的一个特异性指标,并且可通过连续监测 PCT 水平来判断宿主感染严重程度及预后情况,最大程度减少术后并发症。Clementi, Anna 等人[17]发现,心脏手术后出现感染并发症的患者从术后第一天起血清 PCT 水平就显著升高,在肾脏和呼吸预后不良的患者中,降钙素前体素和 PCT 水平均显著升高并在 24 小时内达到峰值。贺宝臣[18]通过建立 logistic 回归模型及 Spearman 相关性分析发现,血清 PCT 水平可作为预测主动脉夹层术后肺损伤的独立危险因素,并与病情严重程度密切相关;单独应用 PCT 并以 PCT = 0.95 ng/mL 为截断值时,灵敏度和特异度分别为 86.5%、83.1%,而将血 Th17 细胞比例及 PCT 水平进行联合检测时发现,联合应用的特异度显著高于二者单独应用。汤庆等人[13]入组了 82 名 Stanford A 型主动脉夹层手术患者,利用对照研究得出结论,感染组术后 3 d PCT 水平明显高于对照组($P < 0.05$),监测术后血清 PCT 水平不仅能有效预测术后肺部感染的发生且对患者预后评估具有一定的价值。PCT 也可作为预测 AD 患者术后发生肾损伤和术后死亡的有价值的生物标志物[14]。在一项关于 AD 患者术后发生肺部感染的研究中,根据患者术后是否发生肺部感染,分为感染组和非感染组,其研究显示,感染组术后 24 h、72 h 血降钙素原水平明显高于非感染组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。感染性疾病存在时 PCT 持续升高,而非感染组在全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)结束后 PCT 水平逐步下降,这证明了 PCT 是一个可以作为区别是否存在感染的指标[19]。而在 Anna Clementi 等人[17]的研究中也表明了前降钙素原的预测价值,其对心脏手术患者住院 30 天和 6 个月的肾脏、心血管和呼吸等系统的不良结局具有类似的预测价值。

2.3. 白介素-6 (Interleukin-6, IL-6)

IL-6 作为高效促炎因子,是调节炎症反应的重要角色,是心血管疾病的重要炎症标志物。当感染或组织损伤发生时,IL-6 由单核细胞和巨噬细胞迅速产生,它通过激活免疫、血液和急性时相反应,帮助清除感染源和恢复受损组织[20]。在发病早期时 IL-6 水平已经开始增高,其水平升高与心血管疾病密切相关,入院时测得的 IL-6 对急性主动脉夹层患者的远期预后有一定的预测价值。另外,IL-6 能刺激肝细胞合成 CRP,激活的炎症细胞除了释放 IL-6 以外,还释放其他促炎症细胞因子如 IL-1 和 TNF- α ,后两种

细胞因子也能调节肝脏 CRP 的合成及参与肝脏的急性期反应, 但 IL-6 的作用是主要的, 故 IL-6 水平反映了机体的炎症状态[21]。郭朝辉等人[22]纳入了 69 例 Stanford A 主动脉夹层患者, 通过 Cox 生存回归分析, 研究结果显示, IL-6 和急性 A 型主动脉夹层患者的长期预后存在相关性, 对于高危患者的识别也有重要的参考价值。急性 A 型主动脉夹层术后并发肺损伤患者炎症反应标记物 CRP、IL-6 比未引发肺损伤的均有显著上升, CRP、IL-6 的峰值水平可辅助诊断肺损伤, 且更能说明炎症反应的严重程度; 此外, 夹层发生后, 随着时间的推移, 患者的氧合指数逐渐下降, 而炎症反应标记物 CRP、IL-6 水平均迅速上升, 达到峰值水平, 表现为低氧血症。在临床治疗的过程中, 积极予以抗炎治疗, 可降低 IL-6 等炎症指标水平, 有效改善患者供氧情况, 对改善患者的氧合状况有积极意义[23]。一项国外的研究结果显示[24], 在接受手术的 Stanford A 型主动脉夹层患者中, 在几个时间点检测到的血浆 IL-6 与精神错乱有关, 术后的脑功能障碍表现为应激水平和炎症反应的升高, 他们认为血浆 IL-6 是预测急性 A 型主动脉夹层患者术后脑功能障碍的潜在生物标志物。Shi-Min Yuan 等人[25]提出抗凝血酶、右旋美托咪定、乌司他丁、50% 氙气、七神益气滴丸等治疗措施可明显降低 IL-6 水平, 以 IL-6 中和减轻炎症状态为目的的治疗干预可有效降低 IL-6 水平, 从而逆转 AD 患者疾病的进展。

2.4. D-二聚体(D-Dimer)

除了炎症反应, 凝血机制在 AD 的发病机制和预后中也起着重要作用。血清 D-二聚体是一种交联的纤维蛋白降解产物, 其水平升高说明体内存在高凝状态和继发性的纤维蛋白溶解亢进, 可反映循环系统血液高凝程度及血栓形成情况, 加剧血流动力学障碍[26]。已有相关研究报道了[20] [27] [28] D-二聚体对急性主动脉夹层诊断的敏感性, 提示主动脉夹层具有纤溶活性, 发病 10 分钟内就可在外周血中检测到, 其水平升高也影响急性主动脉夹层的预后; 但作为单一指标, D-二聚体的准确性不够, 可能需要结合其他指标进行系统评价。宗俊青等人[29]通过对 51 例急性 Stanford A 型主动脉夹层手术病人(试验组)和同期 46 例非主动脉夹层病人(对照组)的临床资料进行分析, 其研究结果显示, 试验组 CRP 及 D-二聚体较对照组升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 且病变范围越大, D-二聚体水平越高。各种研究已经证实了 D-二聚体的潜在敏感性和特异性, 其在早期诊断、鉴别诊断和预后预测中是有价值的[20] [28]。入院时 D-二聚体浓度相对较高似乎与血小板计数减少、手术输血量增加和手术时间相对延长有关, 也增加了患者的手术风险, 影响患者术后预后情况, 有可能导致院内死亡[27]。

3. 总结和展望

综上所述, 主动脉夹层后的炎症反应可对肾功能、肺功能、脑组织等多个系统造成不同程度的损伤, 给主动脉夹层患者的预后带来不利影响。血清炎症标志物和 D-二聚体检测具备有效、高效、简便易行的特点, 可作为早期对主动脉夹层患者基本情况进行预后评估的重要方法之一。多个指标之间的联合检测可能具有更好的预后评估效果。因此, 临床上对主动脉夹层患者体内炎症反应和凝血反应的积极应对是改善患者预后的重要方法。

参考文献

- [1] 宁世锋, 易东, 鄢华. 急性 Stanford A 型主动脉夹层累及冠状动脉诊疗进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(1): 124-126.
- [2] 刘广林, 季红星, 杨光, 张王强. Stanford A 型主动脉夹层的外科手术治疗效果分析[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(22): 64-66.
- [3] 孙立忠, 李建荣. 我国 Stanford A 型主动脉夹层诊疗进展与挑战[J]. 浙江医学, 2017, 39(19): 1630-1632+1660.
- [4] Pathak, A. and Agrawal, A. (2019) Evolution of C-Reactive Protein. *Frontiers in Immunology*, 10, Article No. 943.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00943>

- [5] 阳毅, 蒙炜. 肠道屏障功能障碍: 治疗急性 Stanford A 型主动脉夹层全身炎性反应的新靶点[J]. 成都医学院学报, 2016, 11(1): 1-4.
- [6] 王岩, 黄玫, 马翔. D-二聚体和 C-反应蛋白在主动脉夹层中的应用价值[J]. 新疆医科大学学报, 2016, 39(1): 74-76.
- [7] Vrsalović, M. and Vrsalović Presečki, A. (2019) Admission C-Reactive Protein and Outcomes in Acute Aortic Dissection: A Systematic Review. *Croatian Medical Journal*, **60**, 309-315. <https://doi.org/10.3325/cmj.2019.60.309>
- [8] Hsieh, W.C., Henry, B.M., Hsieh, C.C., et al. (2019) Prognostic Role of Admission C-Reactive Protein Level as a Predictor of in-Hospital Mortality in Type-A Acute Aortic Dissection: A Meta-Analysis. *Vascular and Endovascular Surgery*, **53**, 547-557. <https://doi.org/10.1177/1538574419858161>
- [9] Mori, K., Tamune, H., Tanaka, H. and Nakamura, M. (2016) Admission Values of D-Dimer and C-Reactive Protein (CRP) Predict the Long-Term Outcomes in Acute Aortic Dissection. *Internal Medicine*, **55**, 1837-1843. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.6404>
- [10] 王夕栩, 王暉, 龚亦群, 等. C 反应蛋白与 A 型主动脉夹层术后急性肾损伤的相关性[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(3): 70-73.
- [11] 李连冲, 胡振东, 赵璐洋, 等. Stanford A 型主动脉夹层术后血流感染危险因素及感染性标志物早期预测价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(23): 3562-3566.
- [12] 王宝珠, 邵美华, 马翔, 等. 30 例主动脉夹层患者认知功能与血清 C 反应蛋白水平的相关性分析[J]. 新疆医科大学学报, 2021, 44(5): 581-584+590.
- [13] 汤庆, 李松, 钟元锋, 等. 血清降钙素原在 Stanford A 型主动脉夹层患者术后肺部感染的预测及预后评估价值[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(16): 2318-2321.
- [14] Liu, H., Luo, Z., Liu, L., et al. (2020) Inflammatory Biomarkers to Predict Adverse Outcomes in Postoperative Patients with Acute Type A Aortic Dissection. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, **54**, 37-46. <https://doi.org/10.1080/14017431.2019.1689289>
- [15] Abdehagh, M., Azimirad, M., Hourri, H., et al. (2021) Serum Procalcitonin Levels Associate with *Clostridioides difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *BMC Infectious Diseases*, **21**, Article No. 1103. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06804-2>
- [16] 简劲峰, 封加涛, 叶华安, 等. 降钙素原在监测主动脉夹层术后早期感染的应用研究[J]. 国际感染病学(电子版), 2019, 8(3): 54-55.
- [17] Clementi, A., Virzi, G.M., Muciño-Bermejo, M.-J., et al. (2019) Presepsin and Procalcitonin Levels as Markers of Adverse Postoperative Complications and Mortality in Cardiac Surgery Patients. *Blood Purification*, **47**, 140-148. <https://doi.org/10.1159/000494207>
- [18] 贺宝臣. 外周血 Th17 细胞、降钙素原在急性 A 型主动脉夹层病人中的表达与急性肺损伤的关系[J]. 实用老年医学, 2019, 33(4): 346-350.
- [19] 王红宇, 张朝华, 杨再珍. 降钙素原在 I 型主动脉夹层术后肺部感染早期诊断中的价值[J]. 医药论坛杂志, 2018, 39(10): 52-54.
- [20] Wu, Q., Li, J., Chen, L., et al. (2020) Efficacy of Interleukin-6 in Combination with D-Dimer in Predicting Early Poor Postoperative Prognosis after Acute Stanford Type A Aortic Dissection. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, **15**, Article No. 172. <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01206-y>
- [21] 屈会娟, 朱嘉俊, 李晓梅, 杨毅宁. 白细胞介素-6 对急性主动脉夹层患者预后的预测价值[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(17): 3184-3187.
- [22] 郭朝辉. 白细胞介素-6 和急性 A 型主动脉夹层患者的长期预后的相关性分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(51): 137-138.
- [23] 侯小东, 丁凡, 尤涛, 等. 炎性反应与急性 A 型主动脉夹层术前并发肺损伤的相关性[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(15): 2532-2535.
- [24] Lv, X.-C., Lin, Y., Wu, Q.-S., et al. (2021) Plasma Interleukin-6 Is a Potential Predictive Biomarker for Postoperative Delirium among Acute Type A Aortic Dissection Patients Treated with Open Surgical Repair. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, **16**, Article No. 146. <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01529-4>
- [25] Yuan, S.M. (2019) Profiles and Predictive Values of Interleukin-6 in Aortic Dissection: A Review. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, **34**, 596-604. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2018-0287>
- [26] 魏玉鑫. 血清 D-二聚体、白细胞介素-1 β 与 B 型主动脉夹层患者覆膜支架腔内修复术治疗预后的关系[J]. 河南

医学研究, 2021, 30(33): 6231-6234.

- [27] Itagaki, R., Kimura, N., Mieno, M., *et al.* (2018) Characteristics and Treatment Outcomes of Acute Type A Aortic Dissection with Elevated D-Dimer Concentration. *Journal of the American Heart Association*, **7**, e009144.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009144>
- [28] Nazerian, P., Mueller, C., Soeiro, A.D.M., *et al.* (2018) Diagnostic Accuracy of the Aortic Dissection Detection Risk Score plus D-Dimer for Acute Aortic Syndromes: The ADvISED Prospective Multicenter Study. *Circulation*, **137**, 250-258.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029457>
- [29] 宗俊青, 杨灵波, 王学宁. 急性 Stanford A 型主动脉夹层病人手术短期预后与手术时机分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(12): 2109-2111.