

# DFR、抗凝血酶III概况及其在急性肺栓塞中的应用

吉米力古·吾吉, 韩利梅\*, 刘顺苹

新疆医科大学第二附属医院呼吸内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月5日; 录用日期: 2023年11月28日; 发布日期: 2023年12月6日

## 摘要

急性肺栓塞是多种因素共同作用下发生的、可严重危及生命的一种疾病。因其临床表现、体征缺乏特异性, 单一检测往往不足以满足诊断需要, 误诊率及漏诊率大, 病死率高。故在疾病初期采取何种有效的方式进行诊断已成为临床研究热题。D-二聚体为反映纤溶亢进的指标, 纤维蛋白原为凝血的指标, DFR作为D-D与Fbg的比值, 在一定程度上可以反映纤溶与凝血之间的平衡。抗凝血酶III具有显著的抗凝血作用, 其水平下降影响机体抗凝作用, 促进血栓形成。

## 关键词

急性肺栓塞, DFR, 抗凝血酶III

# DFR, Antithrombin III Profile and Application in Acute Pulmonary Embolism

Jimiligu·Wuji, Limei Han\*, Shunping Liu

Department of Respiratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 5<sup>th</sup>, 2023; accepted: Nov. 28<sup>th</sup>, 2023; published: Dec. 6<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Acute pulmonary embolism is one of the most common acute and critical diseases occurring under the combined effect of many factors. Due to the lack of specificity of its clinical manifestations, the degree of severity varies, the misdiagnosis rate and missed diagnosis rate are large, and the death

\*通讯作者。

rate is high. Therefore, what kind of effective way to diagnose at the early stage of the disease has become a hot topic of clinical research. D-dimer is an indicator of hyperfibrinolysis, fibrinogen is an indicator of coagulation, and DFR, as the ratio of D-D to Fbg, can reflect the balance between fibrinolysis and coagulation to a certain extent. Antithrombin III has a significant anticoagulant effect, and a decrease in its level affects the body's anticoagulant effect and promotes thrombosis.

## Keywords

Acute Pulmonary Embolisms, DFR, Antithrombin III

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. 引言

急性肺栓塞(acute pulmonary embolism, APE)是由多种因素共同作用下发生的疾病,其临床表现、体征缺乏特异性,单一检测往往不足以满足诊断需要,误诊率及漏诊率大,病死率高。纤溶/凝血过程平衡的破坏、抗凝血酶活性的降低都会促进血栓的形成。而 D-二聚体(D-D)是提示继发性纤溶亢进的指标,纤维蛋白原(Fg)是重要的反映体内凝血状态的指标,两者常常作为体现机体高凝状态和继发性纤溶亢进的血液学监测指标。因此 D-二聚体与纤维蛋白原比值(D-dimer to fibrinogen ratio, DFR)作为一种成栓活性指标,反映的是纤溶/凝血过程的平衡。抗凝血酶 III (Antithrombin III, AT III)为天然抗凝蛋白,控制着纤维蛋白溶解与血液凝固过程。本文主要就 D-二聚体、纤维蛋白原、抗凝血酶 III 及急性肺栓塞中的研究现状进行综述。

## 2. 急性肺栓塞的特点及诊断

### 2.1. 流行病学

急性肺栓塞是指体内的各种栓子随血流运行通过腔静脉和右心房,到达并堵塞肺动脉及其分支,血流不畅通,导致肺泡气体交换受限,从而使呼吸、循环功能衰竭的临床较为常见的急危重症[1]。下肢深静脉血栓栓塞进入肺动脉被认为是肺栓塞最常见的机制,此外还包括骨折时常见的脂肪栓塞、分娩时常见的羊水栓塞以及潜水员常见的空气栓塞等。根据有关文献报道,肺栓塞的发生率会随着年龄的增长而升高,近年来,我国的 APE 发生率为 0.26%~1.45% [2]。过去受诊疗技术的限制及寿命等因素的影响,人们对肺栓塞的认识较少,肺栓塞被认为是一种罕见病。但是,随着全世界逐渐进入老年化社会以及诊疗技术的提高,被诊断为肺栓塞的人数越来越多,因此肺栓塞逐渐成为了继急性心肌梗死及卒中之后的另一全球疾病负担之一[3]。虽然肺栓塞的诊断率较前升高,但是由于其非特异性的临床表现,临床工作中仍存在对于无症状或临床特征不明显的肺栓塞的漏诊、误诊等现象,这也随之导致肺栓塞患者的救治时间被延长,致其死亡率居高不下[4]。有研究数据显示,急性肺栓塞病人的短期病死率为 1.9%~6.6%,若患者同时存在血流动力学障碍则其病死率可达 30% [5]。虽然死亡率较高,但是死亡率具有时间依赖性,早期诊断可以降低 APE 患者的死亡率[6]。因此,继续提高对肺栓塞的认知,对肺栓塞的患者进行早期诊断、及时予以适当的治疗措施(溶栓、抗凝等),能有效降低肺栓塞患者的病死率,对 APE 患者生命健康安全至关重要。

## 2.2. 临床特点

机体充分的血液、氧气的供应以及代谢产物的排出是需要肺循环及体循环共同构成的血液循环来完成的。急性肺栓塞时,上述循环被中断,肺部血流受阻会引起气体交换出现障碍,也会引起心脏射血功能降低,从而引起呼吸困难、胸痛等一系列临床症状及酸碱平衡紊乱等病症[7]。然而,APE的临床表现从没有症状到猝死不等,这取决于肺血管系统的阻塞程度和患者的心血管储备。症状包括呼吸困难(82%)、中枢性或胸膜炎性胸痛(49%)、咳嗽(20%)、晕厥(14%)和咯血(7%) [8]。少数没有症状的患者是在完成体检或因其他疾病就诊时完善胸部CT后发现有肺血管充盈缺损而进一步检查得到确诊,更有少数患者首发表现就为猝死[9]。根据栓子大小及部位的不同,临床症状及体征严重程度不同。由于急性肺栓塞的病因不明确、发病机制及临床表现复杂多样,缺乏简单、特异和有效的诊断方法,导致误诊和漏诊的发生率很高,这也是发病率和死亡率居高不下的原因之一。虽然最终确诊需要实验室检查及影像学手段,但是可以根据临床表现建立有效的预测模型进行临床评估,从而降低误诊及漏诊率,提高早期诊断率。

## 2.3. 诊断方法

凝血系统和纤溶系统的同时激活是形成急性血栓的必要条件。作为交联纤维蛋白的降解产物,D-二聚体成为了业界普遍认同的肺栓塞诊断过筛指标。除此之外,若发生大面积栓塞或存在严重的潜在心肺疾病,肺动脉压(PAP)可能会急剧升高,从而可导致右心室的压力负荷增加,严重者可能还会出现休克或急性肺心病,进而导致血流动力学不稳定和心肌灌注不足。c-TnI是反映心肌损伤敏感且具有特异性的指标,与BNP联合间接反映右心室功能。因此肌钙蛋白、BNP等指标可与其他指标联合检测来为急性肺栓塞的诊断提供帮助。在血常规指标中,红细胞分布宽度(RDW)是衡量红细胞大小分化及异质性的指标。有研究显示,RDW可以作为预测肺栓塞的指标,若与D-二聚体联合则可以提高其诊断的敏感性和特异性[10]。此外,超声心动图可以通过间接征象来协助诊断肺栓塞,且在一定程度上可以排除其他疾病[11]。

目前,临床上诊断肺栓塞的首选检查为CT肺动脉血管成像(computed tomographic pulmonary angiography, CTPA)。CTPA具有良好的准确性、广泛的可用性、快速的周转时间、良好的空间分辨率和多平面重建能力[12]。而且,CTPA能够明确栓子部位、显示栓塞程度、观察心脏形态及功能,可为APE的明确诊断、制定进一步治疗方案以及评估病情预后提供帮助[13]。但是其也有价格昂贵、造影剂过敏等劣势。针对于肝肾功能不全或造影剂过敏的病人,肺V/Q显像可作为CTPA的替代方案。肺V/Q显像,是一种非侵入性检查技术,肺组织的血流灌注及气体充盈分别由肺灌注显像和肺通气显像反映,可以间接诊断急性肺栓塞。在急性肺栓塞病人中,由于栓子堵塞造成血液循环路径的中断,灌注会缺失或减少,从而在肺V/Q显像中表现为所谓的不匹配缺陷,即通气正常的灌注缺陷。肺V/Q显像敏感度较高,但其假阳性率高即特异度较低[14]。

## 3. D-二聚体、纤维蛋白原及其比值概况

D-二聚体是交联纤维蛋白溶解过程中产生的纤维蛋白降解产物[15]。在机体内有血栓形成时,不仅激活凝血系统,同时还引起纤维蛋白的溶解而升高[16]。不过,在除血栓形成外的许多情况下均可出现D-二聚体的升高,例如感染、炎症、癌症、妊娠以及手术创伤等,除此之外,年龄也是一个重要的影响因素。D-二聚体的特异性会随着年龄的增加而降低[17]。故为避免临床上对肺栓塞的过度诊断或对其漏诊,提出了应用年龄调整后的D-二聚体诊断标准。

纤维蛋白原是首个被了解的凝血因子[18]。成熟的纤维蛋白原由两条链组成,每条链包含三种不同的多肽,由位于第4号染色体上的三个基因编码 $\alpha$ 和 $\beta$ 、 $\gamma$ 等三种不同多肽的因子。纤维蛋白原是一种参与血液凝固的急性期炎症蛋白,在凝血酶的作用下降解为纤维蛋白。随后,大量纤维蛋白相互交联,并聚

集红细胞和血小板等各种血液成分,形成血栓。与此同时,纤维蛋白溶解系统被激活,维持凝血和溶血系统之间的平衡[18]。纤维蛋白原不仅能够一定程度上决定血浆粘度和红细胞聚集,还会在凝血级联的纤维蛋白的形成过程中起到关键性作用[18] [19]。肺栓塞时,机体的凝血与溶血系统的平衡会被破坏。

血栓形成需要以纤维蛋白原为前提,同时激活纤维蛋白溶解系统,经纤溶酶产生 D-二聚体[20]。Fg 和 D-D 通常作为血液监测指标,反映机体的高凝状态和继发性纤溶亢进。D-二聚体(D-D)是提示继发性纤溶亢进的指标,纤维蛋白原(Fg)是重要的反映体内凝血状态的指标,因此可将 D-二聚体/纤维蛋白原比值作为反映纤溶/凝血过程平衡的新指标[21] [22],比 D-二聚体和纤维蛋白原单个指标更能体现其止血凝血动态演变。范行海[23]等研究发现,下肢深静脉血栓组患者 D/F 比值较观察组明显升高,故其变化对早期下肢深静脉血栓形成有一定的诊断价值。查阅文献知[24],DFR 的灵敏度较 D-二聚体高,可将其作为一种新型的反映血栓活性指标应用于深静脉血栓、急性冠脉综合征及缺血性脑卒中等疾病的诊疗中。DFR 可能对静脉血栓栓塞症具有更高的预测价值和特异性。有研究指出[24],测定血浆 D-二聚体和纤维蛋白原的浓度并计算这两个参数之间的比值可以诊断血栓形成,并提高诊断的特异性。因此,若将 DFR 与其他指标联合检测应用于急性肺栓塞的早期诊断中,或可有助于其误诊、漏诊率的降低,患者或可从中获益。

#### 4. 抗凝血酶 III 概况

德国病理学家 Virchow 曾提出血管内皮损伤、血流滞缓、血流高凝状态是血栓形成的三要素[25]。在机体受到各种外界或疾病影响时,维持在动态平衡的凝血与抗凝功能遭到破坏,由多步凝血级联反应调节,进一步促进体内血栓的形成。机体抗凝系统中,抗凝血酶 III 是一种属于丝氨酸蛋白抑制家族的单链  $\alpha_2$  球蛋白。其主要的合成场所分别为肝细胞、血管内皮细胞以及巨核细胞等[26]。AT-III 可以靠其显著的抗凝血作用来灭活 70%~80%的凝血酶,从而发挥其抑制凝血酶活性的作用[27]。AT-III 与凝血酶形成复合物,并在一定程度上与 FIXa、FXIa 和 FXIIIa 形成复合物以快速清除循环中的这些因子。除此之外,还可通过活化 FVIIa 所诱导的外源性凝血途径来发挥其抗凝作用[28]。因此,AT-III 水平的下降会影响机体的抗凝系统,从而有利于血栓的形成。近年来研究显示,脑卒中、心房内血栓、反复静脉血栓的形成均与抗凝血酶 III 水平下降有关[29] [30]。

近年来急性肺栓塞的发病率呈明显上升趋势,导致我国急性肺栓塞患者人数不断增加,因此,在疾病早期采取何种有效的诊断方式成为临床讨论的热点话题。而 DFR、抗凝血酶 III 联合检测可为寻找急性肺栓塞早期诊断可行方案提供一个新思路。

#### 参考文献

- [1] 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,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(14): 1060-1087.
- [2] 支立敏,张玉杰,曹大龙,李运成. 急性肺栓塞 45 例临床诊治分析[J]. 中华全科医学, 2017, 15(8): 1286-1288.
- [3] Konstantinides, S.V., Barco, S., Lankeit, M. and Meyer, G. (2016) Management of Pulmonary Embolism: An Update. *Journal of the American College of Cardiology*, **67**, 976-990. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.11.061>
- [4] 冯翠翠,王芳,韩雪,等. 青年深静脉血栓伴肺栓塞患者的危险因素分析[J]. 首都医科大学学报, 2018, 39(3): 335-340
- [5] Jiménez, D., de Miguel-Díez, J., Guijarro, R., et al. (2016) Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis from the RIETE Registry. *Journal of the American College of Cardiology*, **67**, 162-170. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.060>
- [6] Friedman, T., Winokur, R.S., Quencer, K.B. and Madoff, D.C. (2018) Patient Assessment: Clinical Presentation, Imaging Diagnosis, Risk Stratification, and the Role of Pulmonary Embolism Response Team. *Seminars in Interventional Radiology*, **35**, 116-121. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1642040>

- [7] 李双拾, 远丽娜. BNP、TNI、Hcy 和 UA 与急性肺栓塞相关性分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(11): 67-68.
- [8] Kruger, P.C., Eikelboom, J.W., Douketis, J.D. and Hankey, G.J. (2019) Pulmonary Embolism: Update on Diagnosis and Management. *The Medical Journal of Australia*, **211**, 82-87. <https://doi.org/10.5694/mja2.50233>
- [9] 雷丽均, 赵才林, 徐静. 急性肺栓塞的研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2022, 15(1): 127-128.
- [10] Akgedik, R., Karamanli, H., Kurt, A. and Günaydın, Z.Y. (2018) Usefulness of Admission Red Blood Cell Distribution Width as a Predictor of Severity of Acute Pulmonary Embolism. *The Clinical Respiratory Journal*, **12**, 786-794. <https://doi.org/10.1111/crj.12595>
- [11] 贺芬宜, 严赟, 司徒明珠. 超声心动图联合下肢深静脉超声对急性肺栓塞诊断的临床价值研究[J]. 中国超声医学杂志, 2018, 34(12): 1084-1087.
- [12] Viktoria, P., Fabian, R., Prabhakar, R., et al. (2020) Acute Pulmonary Embolism: Imaging Techniques, Findings, Endovascular Treatment and Differential Diagnoses. *RöFo*, **192**, 38-49. <https://doi.org/10.1055/a-0900-4200>
- [13] 问雷涛, 沈聪, 银楠, 等. 基于栓子形态与数量对急性肺栓塞患者心功能的预测价值[J]. 实用放射学杂志, 2018, 34(12): 1853-1856.
- [14] 戚建晨, 王冬青, 张龙江, 等. 急性肺栓塞的影像检查技术应用进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2021, 44(4): 434-437.
- [15] 方年新, 刘镇威, 叶观生, 等. 血清 D-二聚体水平联合 Caprini 评分诊断肺栓塞的价值探讨[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(4): 336-340.
- [16] Konstantinides, S.V., Meyer, G., Becattini, C., et al. (2020) 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism Developed in Collaboration with the European Respiratory Society(ERS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, **41**, 543-603.
- [17] 沈酥雯, 袁洪新, 袁鹏, 等. 调整阈值的 D-二聚体联合 Wells 评分、修正 Geneva 评分诊断下肢深静脉血栓形成患者非高危肺血栓栓塞症风险的价值[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31(11): 1089-1092.
- [18] 胡慧霞, 郭晓倩, 李艳. 冠心病患者 D-二聚体/纤维蛋白原比值变化及与 Gensini 评分的关系[J]. 微循环学杂志, 2020, 30(2): 27-29, 38.
- [19] Danesh, J., Collins, R., Peto, R. and Lowe, G.D.O. (2020) Haematocrit, Viscosity, Erythrocyte Sedimentation Rate: Meta-Analyses of Prospective Studies of Coronary Heart Disease. *European Heart Journal*, **21**, 515-520. <https://doi.org/10.1053/ehj.1999.1699>
- [20] 马林, 张春秀, 拜文廉. 血浆纤维蛋白原水平与非瓣膜性心房颤动患者左心耳血栓形成的关系[J]. 中国医药, 2022, 17(3): 376-380.
- [21] Wen, H. and Chen, Y. (2021) The Predictive Value of Platelet to Lymphocyte Ratio and D-Dimer to Fibrinogen Ratio Combined with WELLS Score on Lower Extremity Deep Vein Thrombosis in Young Patients with Cerebral Hemorrhage. *Neurological Sciences*, **42**, 3715-3721. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-05007-y>
- [22] 刘岩, 腾飞, 何新华, 等. 红细胞计数和纤维蛋白原联合血小板计数预测急性肺栓塞危险分层的价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(6): 829-834.
- [23] 范行海, 蔡靖宇, 何亮. D-二聚体与纤维蛋白原比值在髋部骨折并发下肢深静脉血栓诊断中的应用价值[J]. 医学信息, 2017, 30(3): 101-102.
- [24] 黄玉芳, 龙瀛, 欧国春, 罗文, 王述红, 邱容. IMA、IL-38、DFR 水平与急性肺栓塞患者危险分层和预后的相关性[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(2): 219-222.
- [25] Giordano, N.J., Jansson, P.S., Young, M.N., Hagan, K.A. and Kabrhel, C. (2017) Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, **20**, 135-140. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2017.07.002>
- [26] 花云, 张婷婷, 葛红兵, 等. 血清肝素结合蛋白与抗凝血酶 III 和 Toll 样受体 4 水平预测重症感染患者生存状况的临床价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(18): 2734-2737.
- [27] 李大千, 蒋云, 梅燕萍. 抗凝血酶 III、D-二聚体与纤维蛋白原在下肢静脉血栓形成中的临床应用[J]. 医学信息, 2019, 32(17): 167-169.
- [28] 李相磊, 赵铁敏, 马春燕, 高标, 黄利娜, 李航. 肺血栓栓塞症患者血浆蛋白 S、蛋白 C 和抗凝血酶 III 活性变化及其临床价值分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(8): 981-983.
- [29] Choi, S.W., Kim, B.B., Choi, D.H., et al. (2017) Stroke or Left Atrial Thrombus Prediction Using Antithrombin III and

Mean Platelet Volume in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Clinical Cardiology*, **40**, 1013-1019.  
<https://doi.org/10.1002/clc.22759>

- [30] 林晶, 陈佳龙, 吴淡森, 石松菁. 抗凝血酶 III 在急性肺动脉血栓栓塞症中预测院内死亡及优化危险分层的应用 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2021, 20(3): 189-194.