

右心功能不全对肺血栓栓塞症患者的预后价值及临床预后模型的建立

朱玲 王辰 杨媛华 吴雅峰 翟振国

【摘要】 目的 运用超声心动图评价右心功能不全(RVD)对急性肺血栓栓塞症(PTE)患者的预后价值,并建立临床预后模型。方法 采用前瞻性多中心随机对照研究,入选 520 例急性 PTE 住院患者,观察入院后 14 d 及 3 个月的病情发展情况,评价 RVD 及其他临床特征对 PTE 的预后价值。结果 248 例(47.7%)患者出现 RVD,血压正常伴有 RVD 组的死亡率明显高于不伴 RVD 组(分别为 2.0%和 0.4%, $P < 0.01$)。住院第 14 天随访,血压正常伴有 RVD 组的预后不良事件发生率较不伴 RVD 组明显增高(分别为 26.6%和 9.9%, $P < 0.001$)。3 个月随访结果显示,发病时的血流动力学异常、住院 14 d 病情转归以及肺动脉收缩压是 PTE 预后的独立预测因素。右心室前后径/左心室前后径和估测肺动脉收缩压判断预后的最佳分界点分别是 0.67 和 60 mm Hg。多元 logistic 回归分析筛选危险因素建立预后模型,灵敏度和特异度较高,漏判率和误判率较低。结论 RVD 是决定 PTE 预后的关键因素,将影响预后的危险因素建立预后模型,拟合效果好。

【关键词】 肺血栓栓塞症;右心功能不全;预后模型;经胸超声心动图

Prognostic value of right ventricular dysfunction and derivation of a prognostic model for patients with acute pulmonary thromboembolism ZHU Ling, WANG Chen, YANG Yuan-hua, WU Ya-feng, ZHAI Zhen-guo. Beijing Institute of Respiratory Medicine, Beijing Chao-yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: WANG Chen, Email: cyh-birm@263.net; YANG Yuan-hua, Email: yyh1031@sina.com

【Abstract】 **Objective** Acute pulmonary thromboembolism (PTE) patients with right ventricular dysfunction (RVD) may benefit from thrombolytic therapy but may end up with worse prognosis. RVD was assessed in prognosis to which a model on it was constructed to decide the indexes correlated to the best prognosis. **Methods** This prospective study included 520 consecutive acute PTE patients from 41 hospitals in China between June 2002 and February 2005. All the patients were evaluated by transthoracic echocardiography (TTE), CT pulmonary angiography (CTPA), laboratory tests, and blood gas analysis. Physicians were asked to record all the clinical manifestations. Data from Univariate analysis demonstrated the parameters correlated with an 14-day clinically adverse outcomes. Multiple logistic regression analysis was used to decide the independent predictors and to construct a prognostic model. **Results** Mean age of the patients was 57.4 ± 14.1 years and 323 of them (62.1%) were male. The 14-day mortality in normotensive patients with RVD was higher (2.0% vs. 0.4%, $P < 0.01$) than those without. ROC curve showed the best cut-off values of RVED/LVED and SPAP for 14-day prognosis were 0.67 and 60 mm Hg, respectively. SPAP independently predicted 3-month clinical outcomes ($P < 0.01$). Results from Univariate analysis demonstrated that 24 parameters were correlated with an adverse 14-day clinical outcomes, which include palpation, syncope, panic, cyanosis, respiratory rate ≥ 30 /min, pulse ≥ 110 /min, jugular vein, accentuation of P_2 , murmurs in tricuspid area, time interval from onset, creatine phosphokinase (CPK), lactate dehydrogenase (LDH), alveolar-arterial PO_2 difference ($PA-aO_2$), white blood cell (WBC) $< 4.0 \times 10^9/L$ or $> 10.0 \times 10^9/L$, platelet, thrombus on TTE, $RV/LV > 1.1$, $TRPG > 30$ mm Hg, $IVC_{min} < 8$ mm, $RVD, RVED/LVED > 0.6$, $SPAP > 60$ mm Hg, $RVWM, PTE$ range larger than two lobes or seven segments on CTPA. Furthermore, a multiple logistic regression model implied 8 predictors including RVD, $RVED/LVED > 0.6$, $SPAP > 60$ mm Hg, pulse ≥ 110 /min, accentuation of P_2 , Syncope, CPK, $WBC < 4.0 \times 10^9/L$ or $> 10.0 \times 10^9/L$ be

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.02.021

基金项目: 国家“十五”科技攻关课题资助项目(2004BA703B07)

作者单位: 100020 北京, 首都医科大学附属北京朝阳医院 北京呼吸疾病研究所

第一作者现工作单位: 山东省立医院呼吸科

通信作者: 王辰, Email: cyh-birm@263.net; 杨媛华, Email: yyh1031@sina.com

independent predictors of an 14-day clinically adverse outcome ($P < 0.01$). This model seemed to fit well ($P < 0.001$). We chose a cut-off value as $P \geq 0.2$ and compared the model to the original derivation samples. Data showed that the sensitivity (true positive rate) was 81.82%, specificity was 92.11%, false positive rate was 18.18%, coincidence was 91.14%, and the concordance rate was 80.96%. **Conclusion** RVD seemed a nice discriminator for poor prognosis in normotensive patients. Early detection of RVD (especially RVED/LVED > 0.67 and/or SPAP > 60 mm Hg) was beneficial for identifying patients at high-risk and the multiple logistic regression model ($P < 0.001$) could be well fitted.

【Key words】 Pulmonary thromboembolism; Right ventricular dysfunction; Prognostic model; Transthoracic echocardiography

肺血栓栓塞症(PTE)的预后,依据以往传统按患者发病时的血压分为两组,即正常血压组如果及时给予抗凝治疗则致残和致死率相对较低,而低血压组患者预后相对较差。但就诊时部分血压正常患者即使及时接受抗凝治疗,其病情仍会在短时间内急剧恶化,出现低血压、休克乃至死亡。怎样从血压正常的PTE患者中识别出具有高度死亡危险性的人群,是一个相当重要的问题。有学者提出根据患者的右心室功能情况将血压正常PTE患者分组,研究右心功能不全(RVD)对这部分患者预后的影响。事实上,影响急性PTE预后的因素很多,这些预测因素之间常常存在着各种各样的联系,若想比较这些因素独立预测价值的大小,综合判断患者的预后,就需要建立相应的预后模型。本研究综合分析急性PTE患者相关临床资料,评价RVD对急性PTE患者预后的影响,并根据临床表现建立临床预后模型。

对象与方法

1. 研究对象:病例资料来源于大规模前瞻性多中心随机对照研究,研究对象为2002年6月至2005年2月来自全国41家医院的520例急性PTE住院病例,均符合《肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南(草案)》的诊断标准^[1]。所有入选患者均签署知情同意书。

2. 入选标准:①PTE患者;②本次症状加重或最近的栓子脱落时间 < 30 d(大面积和次大面积者)或2个月之内(非大面积者);③年龄 ≤ 75 岁。

3. 排除标准:①经胸超声心动图(TTE)及下肢静脉超声检查距入组时间超过24 h;②TTE出现右心室壁肥厚(右心室壁的厚度 > 5 mm);③慢性血栓性肺动脉高压。

4. 监测、观察指标:入组时详细记录性别、年龄、体重、身高、症状、体征、吸烟指数、发病至就诊的时间、既往病史等。实验室检测包括血常规、心肌酶学、血气分析等。TTE参数包括右心室前后径/左心室前后径(RVED/LVED)、右心室横径/左心室横径(RV/LV)、右心房横径/左心房横径(RA/LA)、右

心室前壁厚度(RVWT)、右心室壁运动幅度(RVWM)、主肺动脉内径(PAD)、三尖瓣返流压差(TRPG)、下腔静脉深吸气时最小直径(IVCmin)、估测肺动脉收缩压(SPAP)、血栓直接征象等。凡是符合以下TTE指标中的任何两项以上标准时即可认为存在急性的RVD^[2-4]:①右心扩张:RVED/LVED > 0.6 或RV/LV > 1.1 , RA/LA > 1.1 ;②RVWM明显减低(< 5 mm);③IVC呼吸变化率[(深呼气时下腔静脉最大径-深吸气时下腔静脉最小径)/最大径 $\times 100\%$]减小(正常 $> 80\%$);④TRPG > 30 mm Hg。下肢静脉超声根据血流形态和血栓大小分别描述。

主要研究考核指标和研究终点包括治愈、显效、进步、无效、恶化、死亡、出血。14 d预后不良事件包括需要心肺复苏、气管插管、心源性休克、死亡等。研究终点包括死亡及入组后3个月。

5. 统计学分析:计量数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两组资料 t 检验或方差分析,计数资料采用 χ^2 检验,应用SPSS 11.5软件进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。应用单因素回归分析研究观察指标对预后的影响,多因素回归分析筛选独立预测因素并建立预后模型。

结果

1. 患者一般情况比较:520例急性PTE患者中,男性323例(62.1%),平均年龄(57.4 ± 14.1)岁。伴和不伴有RVD的PTE患者一般情况比较显示,呼吸困难(分别是92.7%和75.7%)、晕厥(分别是21.4%和5.1%)、心悸(39.9%和22.8%)发生率的差异有统计学意义($P < 0.001$),高血压、冠心病、DVT、静脉炎史的概率有明显不同($P < 0.05$),而胸痛、咳嗽、咯血等症状的发生率则无明显区别($P > 0.05$),见表1。

2. RVD的预后价值:血压正常伴有RVD患者14 d病死率明显高于不伴RVD患者(2.0% vs. 0.4%, $P < 0.01$),而住院时间为14 d预后不良事件的发生率也较高(26.6% vs. 9.9%, $P < 0.001$),见表2。

根据RVED/LVED和SPAP对血压正常急性

PTE患者14 d预后的影响建立ROC曲线(图1),显示了关于预后的各个分界点,RVED/LVED(从右向左)分别为0.44、0.60、0.67和0.76, SPAP(从右向左)分别为47、52、60和74 mm Hg。RVED/LVED最理想的分界点是0.67, SPAP最理想的分界点是60 mm Hg。

表1 520例急性PTE患者伴有和不伴有RVD的一般情况比较

参数	有RVD (n=248)	无RVD (n=272)	P值
男性	149(60.1)	174(64.0)	0.07
年龄(岁)	57.0±14.4	57.7±13.9	0.59
呼吸困难	230(92.7)	206(75.7)	<0.001
胸痛	188(75.8)	204(75.0)	0.79
晕厥	53(21.4)	14(5.1)	0.79
咳嗽	149(60.1)	144(52.9)	0.35
咯血	64(25.8)	71(26.1)	0.24
心悸	99(39.9)	62(22.8)	<0.001
右心血栓	26(10.5)	5(1.8)	<0.001
高血压	66(26.6)	33(12.1)	<0.001
冠心病	28(11.3)	38(14.0)	0.03
慢性阻塞性肺病	18(7.3)	25(9.2)	0.19
恶性肿瘤	7(2.8)	5(1.8)	0.30
血栓性静脉炎史	44(17.7)	7(2.6)	<0.001
脑血管病史	26(10.5)	40(14.7)	0.12
深静脉血栓形成	118(47.6)	95(35.2)	<0.01

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%)

表2 RVD的预后价值

分组	病死率(%)	14 d预后不良发生率(%)
有RVD	2.0(4/198)	26.6(53/198)
无RVD	0.4(1/270)	9.6(26/270)
P值	<0.01	<0.001

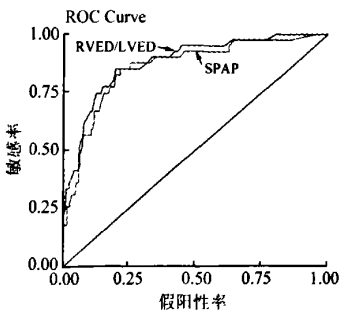


图1 RVED/LVED和SPAP对急性PTE 14 d预后的预测价值

随访3个月的预后,多因素分析显示发病时的血流动力学不稳定、第14天病情以及SPAP>50 mm Hg是预后不良(包括病情恶化、致残和死亡)的独立预测因子。血流动力学不稳定患者的预

后不良发生率远高于血流动力学稳定患者(12.50% vs. 1.03%, $P<0.01$)。3个月预后不良的发生率在14 d预后不良组高于14 d预后良好组(11.11% vs. 0.55%, $P<0.01$),在SPAP>50 mm Hg组高于SPAP≤50mm Hg组(7.84% vs. 0%, $P<0.01$)。

3. 急性PTE临床预后模型的建立:对520例患者的临床表现进行单因素分析,结果显示24个变量对预后有影响:心悸、晕厥、惊恐或濒死感、紫绀、颈静脉充盈、P₂亢进、三尖瓣区杂音、发病至就诊时的时间、呼吸频率>30次/min、脉搏≥110次/min、CPK、LDH、PA-aO₂、WBC<4.0×10⁹/L或>10.0×10⁹/L、血小板、TTE可视血栓、RVD、RV/LV>1.1、TRPG>30 mm Hg、IVCmin<8 mm、RVED/LVED>0.6、SPAP>60 mm Hg、RVWM、CTPA提示栓塞范围≥2个肺叶或≥7个肺段等。经多元logistic回归分析在α=0.15水准上共筛选出8个独立危险因素,建立临床预后模型(表3)。按其标准化偏回归系数的绝对值由大到小排列,分别为:RVD、RVED/LVED>0.6、WBC<4.0×10⁹/L或>10.0×10⁹/L、晕厥、P₂亢进、SPAP>60 mm Hg、脉搏≥110次/min、CPK。

用建立该模型的350例样本作组内回代,以实际预后为金标准,模型回代计算结果以P≥0.2判为预后差,回代结果显示灵敏度81.82%,漏判率18.18%,特异度92.11%,误判率7.89%,粗符合率91.14%,调整一致率80.96%(表4)。

讨论

1. RVD在PTE预后中的价值:大面积PTE可以导致肺血管阻力的增加,进而引起肺动脉高压,右心室后负荷骤然增大,导致右心室扩大,引起RVD。Kucher等^[5]发现右心室运动不良是PTE早期死亡的独立预测因素,在伴有和不伴右心室运动不良的PTE患者中,30 d生存率分别为83.7%和90.6%。据报道^[6-8],在PTE患者中RVD的发生和疾病转归密切相关,RVD的出现大大改变了患者的预后。RVD在确诊的PTE患者中,是评估死亡率的一个预测指标^[9-11]。Grifoni等^[8]入选了209例PTE患者,65例(31%)表现为血压正常而RVD阳性,其中10%发展为休克,其中有半数死亡。而在血压正常且不存在RVD的患者中则未见死亡病例。

本研究得出相似的结果。在520例急性PTE患者中47.7%出现RVD,住院第14天随访,血压正常

表3 建立急性PTE预后模型

指 标	β	s_{β}	χ^2 值	P值	β'	OR值(95% CI)
截距	-7.3680	1.2383	35.4028	<0.001	-	-
RVD	2.4826	1.1229	4.8875	0.0271	0.6828	11.972(1.325 ~ 108.148)
RVED/LVED>0.6	1.3515	0.6029	5.0258	0.0250	0.3285	3.863(1.185 ~ 12.592)
WBC<4.0×10 ⁹ /L或>10.0×10 ⁹ /L	1.2011	0.6023	3.9767	0.0461	0.2638	3.324(1.021 ~ 10.821)
晕厥	1.4428	0.5673	6.4680	0.0110	0.2328	4.233(1.392 ~ 12.868)
P ₂ 亢进	0.8165	0.5220	2.4469	0.1178	0.2011	2.263(0.813 ~ 6.294)
SPAP>60 mm Hg	0.9145	0.5613	2.6544	0.1033	0.1998	2.496(0.831 ~ 7.499)
脉搏≥110次/min	1.1256	0.5949	3.5793	0.0585	0.1977	3.082(0.960 ~ 9.891)
CPK(IU/L)	0.0039	0.0021	3.4513	0.0632	0.1965	1.004(1.000 ~ 1.008)

注:模型检验:Likelihood Ratio $\chi^2=106.57, P<0.001$; Residual $\chi^2=1.46, P=0.9182$,模型拟合效果很好

表4 以P≥0.2为临界点作组内交代

模型判断	实际预后(金标准)		合计
	差	好	
差	27	25	52
好	6	292	298
合计	33	317	350

伴有RVD组的死亡率和预后不良事件的发生率明显高于不伴RVD组。因此,RVD是高死亡率和不良预后的识别指标,RVD可以识别血压正常患者中的高危险人群,便于对其病情加以重视。本研究结果发现RVED/LVED和SPAP判断预后的分界点分别是0.67和60 mm Hg。提示在临床上对那些RVED/LVED>0.67和SPAP>60 mm Hg的急性PTE患者应提高警惕,及早采取相应的治疗措施,以便降低死亡率,改善预后。

RVD还是急性PTE长期预后不良的标志,Ribeiro等^[9]发现RVD阳性患者1年的死亡率是不伴RVD患者的3倍,提示RVD会长期影响预后,需要更长期的随访。本研究进行随访结果显示,3个月随访仍有一些患者存在RVD,此类患者的右心功能是否能恢复,是否会发展为慢性肺动脉高压,仍然是一个未知数,需要更长期的随访观察。

2. 临床预后模型的建立:诸多因素与急性PTE的预后有关,除了RVD、心肌酶谱、肌钙蛋白以及AaDO₂之外,还涉及很多观察指标。Aujesky等^[12]通过分析患者的基础资料,筛选出11个预后相关变量,包括年龄、性别、肿瘤、心衰、慢性阻塞性肺病、脉搏≥110次/min、收缩压<100 mm Hg、呼吸频率≥30次/min、体温<36℃、意识改变以及动脉血氧饱和度<90%等。该研究将这些独立相关因素纳入预后模型,对患者进行危险分层,利用积分法按照死亡率和预后不良发生率的不同,将患者共分为五级:一级总分≤65(极低危险);二级总分在66~85之间(低

危险);三级总分在86~105之间(中度危险);四级总分在106~125之间(高危险);五级总分>125(极高危险)。30 d的死亡率在一级患者为0%~1.6%,二级为1.7%~3.5%,三级为3.2%~7.1%,四级为4.0%~11.4%,五级为10.0%~24.5%。心源性休克和心肺复苏的发生率在一级患者不足1.0%,在二级患者<1.3%,而这两级的患者未出现大出血和再发静脉血栓形成。Aujesky等^[13]后来又在欧洲的117个急诊科的367例PTE患者中验证了此预后模型,比较各级患者90 d的死亡率,并用ROC曲线下面积比较该样本与原模型患病人群。一级患者的死亡率为0%,二级1.0%,三级3.1%,四级10.4%,五级24.4%,结果显示在该样本人群与原模型患病人群中无差别。ROC曲线下面积在该研究中略高(0.87 vs. 0.78, P=0.01)。

Liu等^[14]报道了大面积PTE患者溶栓治疗后的长期预后,单因素分析结果显示以下情况提示临床预后不良:①既往栓塞病史;②抗凝治疗不足6个月;③放置IVC滤器;④溶栓后TTE显示RVD或右心室扩大;⑤SPAP>50 mm Hg;⑥出院前肺通气灌注扫描显示肺血管阻塞超过30%。该研究通过多因素分析显示以下三个因素是大面积急性PTE患者溶栓治疗后预后不良的独立预测因子:①SPAP>50 mm Hg, RR=3.78(95% CI: 2.70 ~ 4.86);②TTE显示RVD或右心室扩大, RR=2.18(95% CI: 1.48 ~ 2.88);③肺通气灌注扫描显示肺血管阻塞超过30%, RR=1.99(95% CI: 1.25 ~ 2.70)。该研究说明溶栓后进行TTE检查很有价值,根据患者的超声检查资料可以对急性大面积PTE患者进行危险分层,评估长期预后。

本研究分析了520例急性PTE患者的临床表现以及实验室检查、影像学等资料,通过多元logistic回归分析建立急性PTE患者的临床预后模型,拟合

效果好。用建立该模型样本作组内回代,灵敏度和特异度均较高,漏判率和误判率较低。该模型用于指导临床判断患者的预后,对患者进行危险分层,具有重要的临床意义。

主要参加单位及研究者:首都医科大学附属北京朝阳医院北京呼吸疾病研究所(王辰、杨媛华、翟振国、吴雅峰、朱玲、伍燕兵、王晓娟、王铁、张镭、邓鑫);中国医学科学院北京协和医院(陆慰萱、刘春萍、留永建);北京大学人民医院(何权瀛、谭星宇);天津医科大学总医院(吴琦、周伟、于铁链、尹彦玲、谭健);上海瑞金医院(黄绍光、时国朝);上海肺科医院(刘锦铭);中山大学附属第一医院(谢灿茂、曾勉);广州呼吸疾病研究所(钟南山、陈荣昌、吴华);广西医科大学附属第一医院(陈一强、邹小英、刘唐威);青岛大学附属医院(程兆忠);济宁医学院附属医院(姜鲁宁);山东大学齐鲁医院(吴大维、薛玉文);山东烟台山医院(唐燕、张蔚、周冬梅、唐小锋、夏爱君);山西医科大学附属第一医院(杜永成、许建英、胡晓云);山西医科大学附属第二医院(刘卓拉、王旭);温州医学院附属医院(陈少贤、谢于鹏);浙江医科大学邵逸夫医院(应可净、陈丽英);河北医科大学第二附属医院(袁雅冬、王保法);郑州大学第一附属医院(孙培宗、陈洁);沈阳医学院附属中心医院(王实、夏书月);空军总医院(张波、高和);沈阳军区总医院(马壮、陈平、刘蕾);宁夏医学院附属医院(张锦、郑西卫);深圳市人民医院(陈升汶、邱晨);山东省立医院(姜淑娟、朱玲)

参 考 文 献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会. 肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南(草案). 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(5): 259-264.
- [2] Monye W, Strijen M, Huisman M, et al. Suspected pulmonary embolism: prevalence and anatomic distribution in 487 consecutive patients. *Radiology*, 2000, 215: 184-188.
- [3] Ji Y, Zhang Z, Zhang P. Thrombosis and its significance after experimental pulmonary thromboembolism. *Chin Med J (Engl)*, 2003, 116(1): 49-52.
- [4] Tsang J, Battistini B, Dussault P, et al. Biphasic release of immunoreactive endothelins following acute pulmonary thromboembolism in pigs. *Cardiovasc Pharmacol*, 2000, 36 (5 Suppl 1): S221-224.
- [5] Kucher N, Rossi E, De RM, et al. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med*, 2005, 165: 1777-1781.
- [6] Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *Am Heart J*, 1995, 130: 1276-1282.
- [7] Zhu L, Yang Y, Wu Y, et al. Value of right ventricular dysfunction for prognosis in pulmonary embolism. *Int J Cardiol*, 2008, 127 (1): 40-45.
- [8] Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*, 2000, 101: 2817-2822.
- [9] Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al. Echocardiography doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality. *Am Heart J*, 1997, 134: 479-487.
- [10] Mansencal N, Joseph T, Viellard-Baron A, et al. Comparison of different echocardiographic indexes secondary to right ventricular obstruction in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*, 2003, 92: 116-119.
- [11] Zhu L, Yang YH, Wu YF, et al. Value of transthoracic echocardiography combined with cardiac troponin I in risk stratification in acute pulmonary thromboembolism. *Chin Med J*, 2007, 120(1): 17-21.
- [12] Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Resp Crit Care Med*, 2005, 172: 1041-1046.
- [13] Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2006, 27(4): 476-481.
- [14] Liu P, Meneveau N, Schiele F, et al. Predictors of long-term clinical outcome of patients with acute massive pulmonary embolism after thrombolytic therapy. *Chin Med J (Engl)*, 2003, 116(4): 503-509.

(收稿日期: 2008-10-19)

(本文编辑: 张林东)