

·基础研究·

血浆ADAMTS-13活性和NLR在急性肺血栓栓塞症中的诊断价值

胡子旋, 何婉媚, 曾勉

(中山大学附属第一医院 MICU, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】探究急性肺血栓栓塞症(PTE)患者血浆血管性血友病因子(vWF)活性、血管性血友病因子裂解酶(ADAMTS-13)活性、中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比率(NLR)健康对照组的表达差异,探究ADAMTS-13活性、NLR对于PTE患者的诊断意义。【方法】共纳入急性PTE患者64例及健康对照者30例,收集相关临床数据并采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆ADAMTS-13活性、vWF活性,分析比较ADAMTS-13活性、vWF活性的组间差异及其与其他临床指标的相关性,绘制受试者工作特征曲线(ROC)评价ADAMTS-13活性及NLR对急性PTE患者的诊断价值。【结果】健康对照组与急性PTE组ADAMTS-13活性水平分别为83.8%(72.2%, 98.8%)、63.3%(49.6%, 74.8%),vWF活性水平分别为102.7%(89.7%, 117.2%)、122.6%(96.8%, 156.6%),组间差异均具有统计学意义($P<0.05$),ADAMTS-13活性与vWF活性、D-二聚体水平呈负线性相关($P<0.05$)。多因素Logistic回归结果显示NLR的升高为患急性PTE的独立危险因素[OR=1.66, 95% CI(1.10, 2.47), $P=0.014$],ADAMTS-13活性的升高为患急性PTE的独立保护因素[OR=0.92, 95% CI(0.88, 0.96), $P<0.001$]。ADAMTS-13活性用于诊断急性PTE时,ROC曲线下面积(AUC)为0.861, 95%CI(0.780, 0.942), $P<0.001$,联合NLR用于诊断急性PTE时,AUC为0.902, 95%CI(0.841, 0.963), $P<0.001$ 。【结论】急性PTE患者血浆ADAMTS-13活性显著下降,vWF活性显著上升,ADAMTS-13、vWF或为沟通血栓形成与炎症反应间的桥梁,血浆ADAMTS-13活性联合NLR可提高诊断急性PTE的准确性,为探寻急性PTE的致病机制提供新的思路,为探寻急性PTE治疗靶点提供实验依据。

关键词:急性肺血栓栓塞症;炎症反应;vWF活性;ADAMTS-13活性;中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比率

中图分类号:R563.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2021)06-0831-08

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2021.0605

Clinical Value of Plasma ADAMTS-13 Activity and NLR in Diagnosis of Acute Pulmonary Thromboembolism

HU Zi-xuan, HE Wan-mei, ZENG Mian

(Medical Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: ZENG Mian; E-mail: zengmian@mail.sysu.edu.cn

Abstract:【Objective】The purpose of this study was to compare the expression of plasma vWF activity, ADAMTS-13 activity and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) between patients with acute pulmonary thromboembolism (PTE) and healthy controls, and to explore the clinical value of plasma ADAMTS-13 activity and NLR in diagnosis of acute PTE.【Methods】Totally 64 patients with acute PTE and 30 healthy controls were included. Collected clinical data and detected the plasma vWF activity and ADAMTS-13 activity by enzyme linked immunosorbent assay (Elisa). The correlation between ADAMTS-13 activity and other clinical indexes was explored. Receiver operating characteristic curve (ROC) was mapped to evaluate the activity of ADAMTS-13 and NLR in the diagnosis of patients with acute PTE.【Results】The com-

收稿日期:2021-06-30

基金项目:国家自然科学基金(81670066);广东省科技计划项目(2016A020216009);广东省自然科学基金(2019A1515011198)

作者简介:胡子旋, 博士生, 研究方向:急性肺血栓栓塞症, E-mail: hzixuan3@mail2.sysu.edu.cn; 曾勉, 通信作者, E-mail: zengmian@mail.sysu.edu.cn

parison between the healthy control group and the acute pulmonary thromboembolism group showed that the ADAMTS-13 activity levels were 83.8% (72.2%, 98.8%) and 63.3% (49.6%, 74.8%), respectively, the VWF activity levels were 102.7% (89.7%, 117.2%) and 122.6% (96.8%, 156.6%), respectively, and the differences between the two groups were statistically significant ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that there was a negative linear correlation between ADAMTS-13 activity and vWF activity with D-dimer ($P<0.05$). The results of multivariate Logistic regression showed that the increase of NLR was an independent risk factor for acute PTE [OR=1.66, 95% CI (1.10, 2.47), $P=0.014$] and the increase of ADAMTS-13 activity was an independent protective factor for acute PTE [OR=0.92, 95% CI (0.88, 0.964), $P<0.001$]. When used in the diagnosis of acute PTE, the area under the curve (AUC) for ADAMTS-13 activity was 0.861, 95%CI (0.780, 0.942), $P<0.001$. When combined with NLR, the AUC was 0.902, 95%CI(0.841, 0.963), $P<0.001$.【Conclusions】 Our results show plasma ADAMTS-13 activity is significantly decreased and vWF activity is significantly increased in patients with acute PTE. ADAMTS-13 and vWF may be the bridge between thrombosis and inflammation. Combined with NLR, plasma ADAMTS-13 activity can improve the accuracy of diagnosis of acute PTE. Our results provide new ideas for exploring the pathogenic mechanism of acute PTE, and provide experimental basis for exploring therapeutic target of acute PTE.

Key words: acute pulmonary thromboembolism; inflammation; vWF activity; ADAMTS-13 activity; NLR

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2021, 42(6):831-838]

急性肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是指来自身体其他部位的物质(包括血栓、肿瘤、空气、脂肪等)阻塞肺动脉或阻塞其分支所导致的疾病,以肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)^[1]。从国内流行病学资料看,2007~2016年期间住院患者中PTE的发病率从每十万人3.2人上升到每10万人17.5人,院内病死率从4.7%下降至2.1%^[2],考虑到我国的人口基数,PTE带来的疾病负担仍十分沉重。目前应用于急性PTE患者临床决策的临床标志物如D-二聚体等缺乏特异性。vWF是一种由巨核细胞及内皮细胞合成的异质的多结构域粘附糖蛋白,储存的vWF中包含多种大小的多聚体,其中超大型vWF能够自发与血小板发生相互作用而阻塞微循环^[3-4]。ADAMTS-13可裂解vWF多聚体进而调节其大小,发挥血栓调节的作用。有学者认为血管壁的炎症反应可能是深静脉血栓栓塞症的起始条件^[5-6],而vWF、ADAMTS-13也与炎症反应的发生过程存在一定的联系^[7]。因此,vWF、ADAMTS-13可能是联系炎症反应与血栓的形成之间的一个桥梁。同时中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比率(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)现被认为与多种炎症疾病的严重程度及预后密切相关。本研究拟通过研究急性PTE患者血浆vWF活性及ADAMTS-13活性及其他临床指标,探究其与炎症因子、凝血指标、其他临床指标间的相关关系,同时探究血浆ADAMTS-13活性、NLR对于急性PTE患者的诊断意义,为探寻

急性PTE的致病机制提供新的思路,并为探寻急性PTE治疗靶点提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 病例组的入组标准与排除标准 入组标准:2019年3月到2021年3月期间就诊于中山大学附属第一医院,根据2018版《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》的诊断标准,由电子计算机断层扫描肺动脉造影(computed tomographic pulmonary angiography, CTPA)^[8]确诊且年龄 ≥ 18 岁的急性PTE患者。研究共纳入急性PTE患者82例,其中18例患者符合排除标准而被剔除。排除标准:可能或确诊由脂肪、羊水、空气或肿瘤引起的肺栓塞;患者入组前已经过规范的抗凝或溶栓治疗;既往曾有静脉血栓栓塞症史;患者合并严重感染、免疫抑制、血液系统疾病、其他血栓栓塞性疾病如血栓性血小板减少性紫癜、弥散性血管内凝血、脑卒中等;患者长期服用糖皮质激素。

1.1.2 对照组入组标准 选择同期于中山大学附属第一医院住院的患者,其年龄、性别与病例组相匹配,且无血栓栓塞性疾病史、无静脉血栓栓塞症家族史、无获得性易栓症或遗传性易栓症病史、近期末患感染性疾病的成年人30例作为对照组。

本研究经中山大学附属第一医院伦理委员会

批准通过,所有纳入研究对象均已被告知本研究的目的、方法及可能存在的风险,并已签署书面知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集及常规临床指标的检测 提取患者基线资料如年龄、性别、吸烟史、饮酒史等。对于对照组患者,无菌采集外周肘静脉血。对于所有入组的急性PTE患者,于确诊急性PTE后、接受规范治疗前,无菌采集患者外周肘静脉血。将对照组、病例组外周静脉血送中山大学附属第一医院检验科,常规送检血常规。包括白细胞计数(white blood cell, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil, NEUT)、淋巴细胞计数(lymphocyte, LY)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板(platelet, PLT)、血小板分布宽(platelet distribution width, PDW)、并计算NLR和血小板计数与淋巴细胞比率计数(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR),并送检C-反应蛋白(c-reaction protein, CRP)、B型钠尿肽前体(N terminal pro B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、高敏肌钙蛋白(Troponin-T, TnT-T)、肝肾功能(肌酐(creatinine, CREA)、白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、D-二聚体、出凝血常规[包括凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)]。

1.2.2 vWF活性、ADAMTS-13活性的检测 于确诊急性PTE后、接受规范治疗前,用枸橼酸钠采血管(Vacutainer公司)无菌采集的病例组受试者外周肘静脉血2 mL,同样方式采集对照组受试者外周肘静脉血2 mL,在经过充分混匀颠倒之后,于1 h内离心10 min(3 000 r/min, $r=10$ cm),取上层的血

浆放在 -80°C 的冰箱保存。vWF活性、ADAMTS-13活性则采用酶联免疫吸附(ELISA)进行测定(所用试剂均来源于江苏省血液病研究所,标准曲线见图1)。

1.3 统计方法

统计分析均由SPSS 25.0完成。计量资料满足正态分布,则采用均数 \pm 标准差描述,否则采用中位数(下四分位数~上四分位数)[$M(P_{25} \sim P_{75})$]描述;计数资料则采用百分数描述。组间的计量资料的符合正态分布,采用独立样本 t 检验以比较不同组间的差异,若不符合正态分布者,则用采用Mann-Whitney U 检验;对于计数资料则采用列联表的 χ^2 检验以比较不同的组间差异。采用Spearman相关分析ADAMTS-13活性与其他临床指标的关系。以是否属于病例组为结局变量,单因素Logistic分析筛选与结局之间联系有统计学意义的变量,并将有统计学意义的变量纳入多因素Logistic分析中,结果用相对危险度(odd ratio, OR)及95%置信区间(95% confidence interval, 95%CI)。以ADAMTS-13活性及其他临床指标为诊断指标,绘制ROC,并计算AUC以及相应的敏感度、特异度、约登指数,得到约登指数的最大值相应值为截断值。如果 P 值小于0.05,则认为结果有统计学意义。

2 结果

2.1 急性肺血栓栓塞症患者的基本特征

本研究共纳入经CTPA确诊的初诊急性PTE患者64例,对照组30例,两组受试者在平均年龄、性别构成比、吸烟者及饮酒者所占比例上差异无统计学意义,结果见表1。

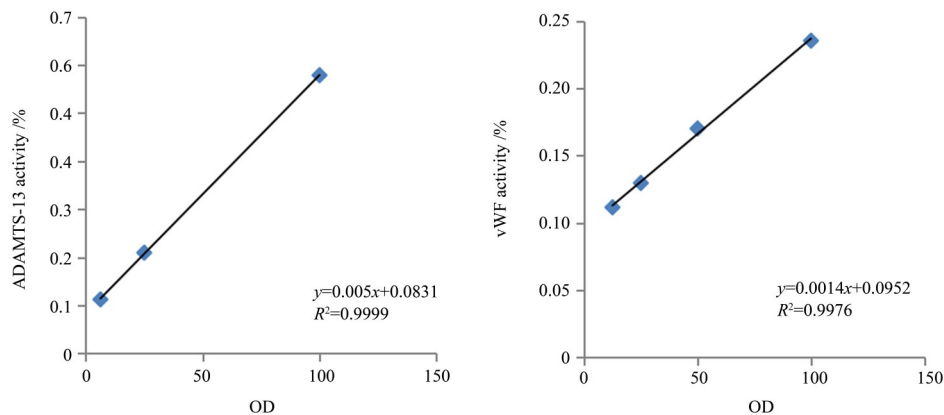


图1 血浆ADAMTS-13和血浆vWF活性的标准曲线

Fig. 1 Standard curves of ADAMTS-13 activity and vWF activity

表1 急性肺血栓栓塞组与对照组的基线资料

Table 1 Baseline data of PTE group and control group

[($\bar{x} \pm s$), n(%)]

Items	Control(n=30)	PTE(n=64)	t/χ^2	P
Age ¹⁾	49.9±15.3	53.7±17.0	0.909	0.366
Sex(Male/Female) ²⁾	16/14	37/27	0.167	0.683
Smoke ²⁾	10(33.3)	16(25.0)	0.709	0.400
Drink ²⁾	2(6.7)	7(10.9)	0.078	0.779

¹⁾Independent-Samples T Test; ²⁾ Chi-Square test

2.2 急性肺血栓栓塞症患者临床指标的水平

急性PTE患者血WBC、NEUT、NLR、CRP、TnT-T、NT-proBNP、D-二聚体、FIB、vWF活性显著高于对照组,LY、Hb、ADAMTS-13活性则显著低于对照组。其中,对照组与急性PTE组ADAMTS-13活性

水平分别为83.8%(72.2%,98.8%)、63.3%(49.6%,74.8%), $P<0.001$;vWF活性水平分别为102.7%(89.7%,117.2%)、122.6%(96.8%,156.6%), $P=0.033$,组间差异均具有统计学意义,结果见表2。

表2 急性肺血栓栓塞组与对照组临床指标的水平

Table 2 Clinical characteristics of PTE group and control group

[($\bar{x} \pm s$), $M(P_{25} \sim P_{75})$]

Items	Control(n=30)	PTE(n=64)	t/Z	P
WBC/($\times 10^9/L$) ¹⁾	7.0±1.3	8.7±3.0	-3.762	<0.001
NEUT/($\times 10^9/L$) ¹⁾	4.6±1.3	6.3±2.8	-3.829	<0.001
LY/($\times 10^9/L$) ¹⁾	1.9±0.6	1.5±0.6	3.121	0.003
Hb/(g/L) ¹⁾	132.9±17.0	121.8±27.0	2.419	0.018
PLT/($\times 10^9/L$) ¹⁾	222.0±50.6	198.7±49.0	1.857	0.067
PDW/FL ¹⁾	15.8±1.0	16.0±0.7	-1.210	0.230
PLR ²⁾	115.1(82.8~159.7)	122.9(100.5~158.0)	-0.609	0.542
NLR ²⁾	2.5(1.6~3.2)	4.0(2.1~8.5)	-3.573	<0.001
CRP/(mg/L) ²⁾	2.1(1.2~5.2)	29.7(8.2~92.7)	-3.019	0.003
TnT-T/(ng/mL) ²⁾	0.021(0.008~0.014)	0.021(0.007~0.050)	-2.050	0.040
NT-proBNP/(pg/mL) ²⁾	49.2(21.4~78.1)	578.0(83.1~2 010.8)	-4.857	<0.001
CREA/($\mu\text{mol/L}$) ¹⁾	74.5±22.1	72.8±21.9	0.358	0.721
TBIL/($\mu\text{mol/L}$) ¹⁾	10.8±4.1	13.1±5.6	-1.974	0.051
ALB/(g/L) ¹⁾	39.4±3.7	37.1±5.0	2.212	0.029
D-Dimer/(mg/L FEU) ²⁾	0.3(0.2~0.5)	7.3(2.3~15.8)	-6.107	<0.001
PT/s ¹⁾	12.4±1.0	12.7±1.5	-1.025	0.308
APTT/s ²⁾	30.7(26.0~37.8)	30.8(28.1~40.0)	-0.095	0.925
FIB/(g/L) ²⁾	3.4(2.5~3.8)	3.6(3.1~5.0)	-2.074	0.038
vWF activity/% ²⁾	102.7(90.0~117.2)	122.6(96.8~156.6)	-2.137	0.033
ADAMTS-13 activity/% ²⁾	83.8(72.2~98.8)	63.3(49.6~74.8)	-4.222	<0.001

¹⁾Independent-Samples T Test; ²⁾ Mann-Whitney U test

2.3 急性肺血栓栓塞症患者ADAMTS-13活性与其他临床指标的相关关系

急性PTE患者ADAMTS-13活性与vWF活性、D-二聚体水平、CRP、TnT-T、NT-proBNP水平均呈负相关关系,其中相关系数分别为 $r=-0.519(P<0.001)$ 、 $r=-0.675(P<0.001)$ 、 $r=-0.455(P<0.001)$ 、 $r=-0.471(P<0.001)$ 、 $r=-0.440(P<0.001)$,结果见图2-6。

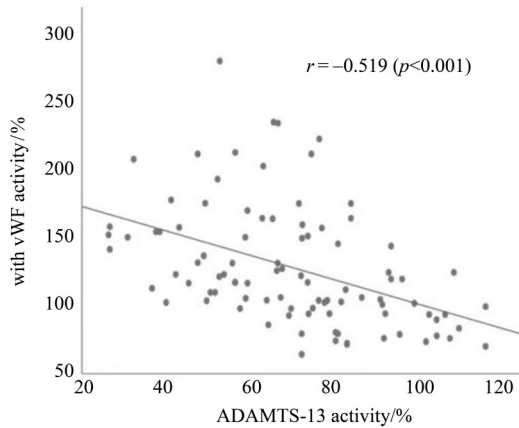


图2 ADAMTS-13活性与vWF活性间相关关系
Fig. 2 Correlation analysis of ADAMTS-13 activity with vWF activity

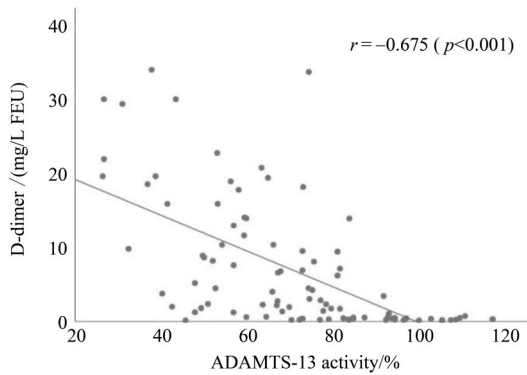


图3 ADAMTS-13活性与D-二聚体间相关关系
Fig. 3 Correlation analysis of ADAMTS-13 activity with D-dimer

2.4 单因素及多因素Logistic回归评估各临床指标对患急性肺血栓栓塞症的影响

单因素Logistic回归分析结果示NLR、FIB、D-二聚体的升高为患急性PTE的危险因素,OR95%CI值分别为1.71(1.17, 2.52), $P=0.006$; 1.73(1.07, 2.79), $P=0.026$; 18.36(3.11, 108.27), $P=0.001$; 而ADAMTS-13活性的升高则为保护因素,OR95%CI值为0.92(0.89, 0.96), $P<0.001$,结果见表3。多

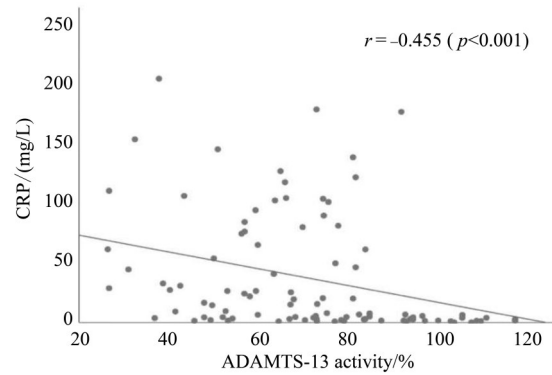


图4 ADAMTS-13活性与CRP间相关关系
Fig. 4 Correlation analysis of ADAMTS-13 activity with CRP

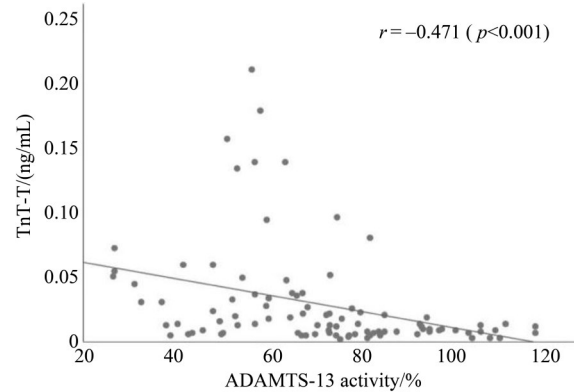


图5 ADAMTS-13活性与TnT-T间相关关系
Fig. 5 Correlation analysis of ADAMTS-13 activity with TnT-T

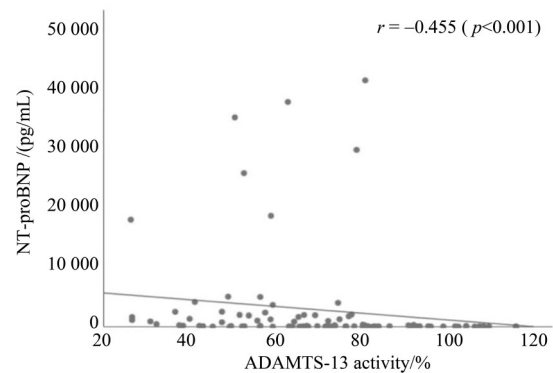


图6 ADAMTS-13活性与NT-proBNP间相关关系
Fig. 6 Correlation analysis of ADAMTS-13 activity with NT-proBNP

因素Logistic回归分析结果示NLR的升高为患急性PTE的独立危险因素,OR95%CI值为1.66(1.10, 2.47), $P=0.014$; ADAMTS-13活性的升高为独立保护因素,OR95%CI值为0.92(0.88, 0.96), $P<0.001$,结果见表4。

表3 单因素 Logistic 回归评估各临床指标对患急性肺血栓栓塞症的影响
Table 3 Univariate logistic regression analysis of clinical characteristics for PTE

Items	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	OR	95%CI	<i>P</i>
Hb/(g/L)	-0.02	0.01	1.69	0.98	(0.96, 1.00)	0.092
PLT/(10^9 /L)	-0.00	0.01	0.62	0.99	(0.98, 1.00)	0.074
PDW/fL	0.41	0.34	1.47	1.51	(0.78, 2.95)	0.225
PLR	-0.00	0.01	0.45	1.01	(1.00, 1.01)	0.111
NLR	0.54	0.17	10.24	1.71	(1.17, 2.52)	0.006
CREA/(μ mol/L)	-0.00	0.01	0.09	1.00	(0.97, 1.02)	0.770
TBIL/(μ mol/L)	0.09	0.05	2.66	1.10	(0.99, 1.23)	0.079
ALB/(g/L)	-0.10	0.06	3.43	0.93	(0.86, 1.02)	0.132
D-Dimer/(mg/L FEU)	2.91	0.91	10.33	18.36	(3.11, 108.27)	0.001
PT/s	0.18	0.20	0.77	1.19	(0.81, 1.76)	0.379
APTT/s	0.01	0.03	0.10	1.01	(0.95, 1.07)	0.747
FIB/(g/L)	0.55	0.25	4.94	1.73	(1.07, 2.79)	0.026
ADAMTS-13 activity/%	-0.07	0.02	14.26	0.92	(0.89, 0.96)	<0.001

表4 多因素 Logistic 回归评估各临床指标对患急性肺血栓栓塞症的影响
Table 4 Multivariate logistic regression analysis of clinical characteristics for PTE

Items	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	OR	95% CI	<i>P</i>
Constant	3.58	1.87	3.65	-	-	0.056
NLR	0.50	0.20	6.08	1.66	(1.10, 2.47)	0.014
FIB/(g/L)	0.36	0.28	1.66	1.44	(0.83, 2.51)	0.197
ADAMTS-13 activity/%	-0.08	0.02	14.21	0.92	(0.88, 0.96)	<0.001

2.5 ADAMTS-13 活性及联合其他指标用于急性肺血栓栓塞症的价值

将血浆 ADAMTS-13 活性用于诊断急性 PTE 时,当 ADAMTS-13 活性截断值为 81.71% 时,约登指数(YI)达最大值(YI=0.639),敏感度为 0.906,特异度为 0.733, AUC95%CI 为 0.861 (0.780, 0.942, $P < 0.001$)。将 NLR 用于诊断急性 PTE 时,当 NLR 截断值为 3.86 时,YI 达最大值(YI=0.496),敏感度为 0.563,特异度为 0.933, AUC95%CI 为 0.764 (0.670, 0.857, $P < 0.001$)。而将 ADAMTS-13 活性与 NLR 联合用于诊断时,敏感度为 0.766,特异度为 0.933, AUC95%CI 为 0.902 (0.841, 0.963, $P < 0.001$),结果见图 7。

3 讨论

本研究通过检测并分析急性 PTE 患者血浆的

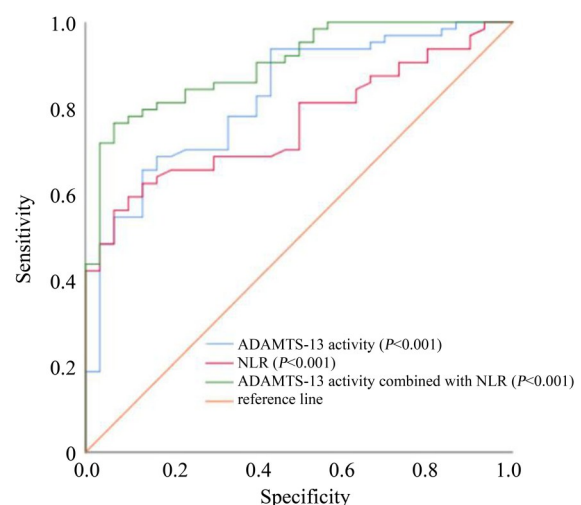


图7 ADAMTS-13 活性、NLR 及二者联合应用于诊断急性肺血栓栓塞症的 ROC 曲线

Fig. 7 ROC curves for ADAMTS-13 activity combined with or without NLR in predicting PTE

ADAMTS-13活性、vWF活性、NLR水平,以期发现可用于急性PTE早期诊断和治疗的潜在新型生物标志物,并通过评价血浆ADAMTS-13活性、NLR对于急性PTE患者诊断的价值,以期为急性PTE的致病机制的探寻提供新思路,为急性PTE治疗靶点的寻找提供实验依据。

本研究共纳入确诊急性PTE患者64例及健康对照者30例,病例组与对照组在基线资料上差异无统计学意义。研究结果显示,急性PTE患者D-二聚体、FIB、vWF活性均显著高于对照组,而LY、Hb、ADAMTS-13活性则显著低于对照组。急性PTE患者的WBC、NEUT、NLR、CRP的显著升高,这可能与PTE导致的肺梗死或血栓形成过程中的白细胞募集与炎症反应或感染相。研究结果示急性PTE患者的vWF活性均显著高于对照组,而ADAMTS-13活性则显著低于对照组,组间差异均具有显著的统计学意义。Karakaya^[9]等发现VTE患者的ADAMTS-13抗原水平(280 ng/mL,最小值-最大值:70-1 120 ng/mL)显著低于对照者(665 ng/mL,最小值-最大值:350-2 500 ng/mL; $P < 0.000 1$),而VTE患者的vWF抗原水平则显著高于对照者(1 750±616 mU/mL vs 950±496 mU/mL; $P < 0.000 1$)。两个研究均观察到了病例组患者vWF水平的升高及ADAMTS-13水平的降低,然而,Karakaya^[9]等的研究的检测目标为ADAMTS-13抗原及vWF抗原水平,本研究的检测目标则为ADAMTS-13活性及vWF活性,考虑到抗原水平仅代表着检测目标的含量及浓度,而活性检测可在一定程度上反应受检物质的功能,一定程度上可以排除受检物质自身异常或相关抑制物的影响而导致其不能完全发挥功能,因此,行ADAMTS-13活性及vWF活性的检测或许可以更精确的评估其在急性PTE的疾病发展过程中的影响。

本研究显示ADAMTS-13活性与vWF活性、D-二聚体、CRP、TnT-T、NT-proBNP水平之间均呈负相关关系,结果均有统计学意义($P < 0.05$)。Chen^[10]等研究发现,在急性髓系白血病患者中,ADAMTS-13与vWF活性、CRP水平同样呈负相关关系,这与本研究的结果相似。其中,ADAMTS-13活性的降低可以导致vWF活性的升高与ADAMTS-13可以发挥剪切vWF的作用相符;此外,ADAMTS-13可以参与到血栓的形成过程中,这也与我们观察到的ADAMTS-13活性与D-二聚体间的负相关关系相符。而ADAMTS-13活性与CRP

间的负相关关系,也与既往研究所示的ADAMTS-13和vWF与炎症反应之间的关系相关。而ADAMTS-13活性与TnT-T、NT-proBNP间的负相关关系或许提示ADAMTS-13活性与疾病的危险程度相关。

多因素Logistic回归显示,在评估各个临床指标对研究对象是否患急性PTE的影响时,NLR的升高为独立危险因素,OR95%CI值为1.66(1.10, 2.47), $P = 0.014$,即NLR每增加1个单位,患急性PTE的风险增加66%;ADAMTS-13活性的升高为独立保护因素,OR 95%CI值为0.92(0.88, 0.96), $P < 0.001$,ADAMTS-13活性每增加1%,患急性PTE的风险降低8%。NLR现被认为与多种炎症疾病的严重程度及预后密切相关,如系统性红斑狼疮、脓毒症、COVID-19等^[11-13]。中性粒细胞的计量一定程度上反映了亚临床的炎症状态,释放的促氧化剂及凝血物质可以导致内皮的损伤和血小板的聚集^[14],而淋巴细胞则可以抑制炎症反应,相比炎症导致的细胞死亡,淋巴细胞介导的细胞凋亡破坏性更小^[15],一定程度上可反映机体的生理应激压力及整体健康水平。因此,相比于单独评价中性粒细胞或单独评价淋巴细胞,采用两者的比值即NLR更可以反映机体在炎症和免疫应激反应中的平衡状态。Wang等急性PTE的相关研究中,发现NLR可以反映患者的预后状况,NLR的升高与患者的总体死亡率(包括短期死亡率和长期死亡率)[OR95%CI:10.13(6.57, 15.64), $P < 0.001$]和短期死亡率(包括院内死亡率和30 d死亡率)[OR95%CI:8.43(5.23, 13.61), $P < 0.001$]均显著相关^[16]。本研究中观察到了NLR的升高与ADAMTS-13活性的降低均与急性PTE的发生相关,但是由于未对研究中纳入的患者进行长期随访,并没有观察到NLR及ADAMTS-13活性与急性PTE患者预后的相关关系。

在将血浆ADAMTS-13活性用于诊断急性PTE时,敏感度为0.906,特异度为0.733,AUC95%CI为0.861(0.780, 0.942), $P < 0.001$ 。在将NLR用于诊断急性PTE时,敏感度为0.563,特异度为0.933,AUC95%CI为0.764(0.670, 0.857), $P < 0.001$ 。进一步将ADAMTS-13活性与NLR联合用于诊断时,敏感度为0.766,特异度为0.933,AUC95%CI为0.902(0.841, 0.963), $P < 0.001$,诊断准确性较单用两个指标增加,且敏感度特异度均较高。这提示将血浆ADAMTS-13活性和NLR联合用于急性PTE

的诊断,或许有助于患者的早期诊断并及时开展有效的治疗。

综上所述,急性PTE组患者血浆ADAMTS-13活性显著下降,vWF活性显著上升,ADAMTS-13、vWF或为沟通血栓形成与炎症反应间的桥梁,二者均参与到了急性PTE的发生及发展中。NLR的升高可能是导致急性PTE发生的独立危险因素,ADAMTS-13活性的升高则为独立保护因素。ADAMTS-13活性及NLR的检测或许有利于急性PTE

的早期诊断,同时为探寻急性PTE的致病机制提供新的思路,并为探寻急性PTE治疗靶点提供实验依据,为后续治疗方案的正确、及时的选择提供一定的理论依据。在未来的研究中,需要进一步扩大研究的样本量,延长对患者的随访周期,进一步评估vWF活性、ADAMTS-13活性、NLR对患者远期预后的影响,为急性PTE患者的治疗及致病机制的探寻提供更多的理论依据。

参考文献

- [1] Tapson VF. Acute pulmonary embolism [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(10): 1037-1052.
- [2] Zhang Z, Lei J, Shao X, et al. Trends in hospitalization and in-hospital mortality from VTE, 2007 to 2016, in China [J]. *Chest*, 2019, 155(2): 342-353.
- [3] South K, Lane DA. ADAMTS-13 and von Willebrand factor: a dynamic duo [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(1): 6-18.
- [4] Denorme F, Vanhoorelbeke K, De Meyer SF. von Willebrand factor and platelet glycoprotein Ib: a thromboinflammatory axis in stroke [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2884.
- [5] Manly DA, Boles J, Mackman N. Role of tissue factor in venous thrombosis [J]. *Annu Rev Physiol*, 2011, 73: 515-525.
- [6] Date K, Ettelaie C, Maraveyas A. Tissue factor-bearing microparticles and inflammation: a potential mechanism for the development of venous thromboembolism in cancer [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(12): 2289-2299.
- [7] Chen J, Chung DW. Inflammation, von Willebrand factor, and ADAMTS13 [J]. *Blood*, 2018, 132(2): 141-147.
- [8] 王辰. 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.
Wang C. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of pulmonary thromboembolism [J]. *Nat Med J Chin*, 2018, 98(14): 1060-1087.
- [9] Karakaya B, Tombak A, Serin MS, et al. Change in plasma a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type-1 repeats-13 and von Willebrand factor levels in venous thromboembolic patients [J]. *Hematology*, 2016, 21(5): 295-299.
- [10] Liu C, Zhao L, Zhao J, et al. Reduced ADAMTS-13 level negatively correlates with inflammation factors in plasma of acute myeloid leukemia patients [J]. *Leuk Res*, 2017, 53: 57-64.
- [11] Qin B, Ma N, Tang Q, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients [J]. *Mod Rheumatol*, 2016, 26(3): 372-376.
- [12] Ni J, Wang H, Li Y, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as a prognostic marker for in-hospital mortality of patients with sepsis: A secondary analysis based on a single-center, retrospective, cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(46): e18029.
- [13] Nalbant A, Kaya T, Varim C, et al. Can the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) have a role in the diagnosis of coronavirus 2019 disease (COVID-19)? [J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2020, 66(6): 746-751.
- [14] Weber C, Zernecke A, Libby P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(10): 802-815.
- [15] Azab B, Shah N, Akerman M, et al. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 34(3): 326-334.
- [16] Wang Q, Ma J, Jiang Z, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int Angiol*, 2018, 37(1): 4-11.

(编辑 孙慧兰)