

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.28.009

文章编号: 1005-8982(2018)28-0051-05

新进展研究·论著

肺泡动脉氧分压差对急性肺栓塞患者 远期预后的影响*

许春杰¹, 韩冬柏¹, 刘晓宇², 尹素凤¹, 郭春月¹, 范红敏¹, 冯福民¹, 胡泊¹

(1. 华北理工大学公共卫生学院 医学统计与流行病学系, 河北 唐山 063210;

2. 华北理工大学附属开滦医院 呼吸内科, 河北 唐山 063000)

摘要: **目的** 探讨肺泡动脉氧分压差 $P_{(A-a)}O_2$ 对急性肺栓塞(APE)患者远期生存状况的影响。**方法** 回顾性收集2011~2016年在唐山市3所三甲医院首次确诊为APE患者的病历资料,并电话随访收集患者的生存信息。根据 $P_{(A-a)}O_2$ 与APE患者预后的ROC曲线,将患者分成2组: $P_{(A-a)}O_2 < 41.5$ mmHg组和 $P_{(A-a)}O_2 \geq 41.5$ mmHg组。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,采用COX比例风险回归模型分析 $P_{(A-a)}O_2$ 水平与APE患者出院后死亡的关系。**结果** 共432例APE患者进入分析,其中59例发生出院后死亡。 $P_{(A-a)}O_2 < 41.5$ mmHg组和 $P_{(A-a)}O_2 \geq 41.5$ mmHg组的出院后病死率分别为2.7%和31.0%,调整其他影响因素后, $P_{(A-a)}O_2 \geq 41.5$ mmHg可提高APE患者的出院后死亡风险 [$HR=1.776$ (95%CI: 1.006, 3.136)]。**结论** $P_{(A-a)}O_2$ 水平可以预示APE患者的预后。

关键词: 急性肺栓塞; 预后; 肺泡动脉氧分压差

中图分类号: R563.5

文献标识码: A

Influence of alveolar-arterial oxygen gradient on prognosis of patients with acute pulmonary embolism*

Chun-jie Xu¹, Dong-bai Han¹, Xiao-yu Liu², Su-feng Yin¹, Chun-yue Guo¹,

Hong-min Fan¹, Fu-min Feng¹, Bo Hu¹

(1. Department of Medical Statistics and Epidemiology, School of Public Health, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063210, China; 2. Department of Respiratory Medicine,

Kailuan General Hospital, North China University of Science and Technology,

Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To explore the effect of alveolar-arterial oxygen gradient $P_{(A-a)}O_2$ level at the admission on the prognosis of the patients with acute pulmonary embolism (APE). **Methods** The medical records of the patients who were firstly confirmed APE in 3 first-class hospitals at grade 3 in Tangshan from 2011 to 2016 were retrospectively collected. The survival information of the patients was collected by telephone follow-up. According to $P_{(A-a)}O_2$ and the ROC curve of the prognosis of the APE patients, the patients were divided into two groups: $P_{(A-a)}O_2 < 41.5$ mmHg group and $P_{(A-a)}O_2 \geq 41.5$ mmHg group. Kaplan-Meier curve was used to compare cumulative survival rate between the two groups. COX proportional hazards regression model was used to analyze the predictive value of alveolar-arterial oxygen gradient on the prognosis of APE patients. **Results** A total of 432 APE patients were included in the study, among which 59 patients died after discharge. The post-discharge mortality was 2.7% in the $P_{(A-a)}O_2 < 41.5$ mmHg group and 31.0% in the $P_{(A-a)}O_2 \geq 41.5$ mmHg group. After adjusting for other influencing factors, $P_{(A-a)}O_2 \geq 41.5$ mmHg increased the risk of death [$HR = 1.776$ (95% CI: 1.006, 3.136)]. **Conclusions** $P_{(A-a)}O_2$

收稿日期: 2018-03-01

* 基金项目: 河北省自然科学基金资助项目 (No: H2016209042)

[通信作者] 胡泊, E-mail: lxy_hb007@126.com

can be used to predict the prognosis of the patients with APE.

Keywords: pulmonary embolism; prognosis; alveolar-arterial oxygen gradient

急性肺栓塞 (acute pulmonary embolism, APE) 是一种常见的心血管病, 其发病后 30 d 死亡率超过 15%^[1]。呼吸困难是 APE 患者最常见的临床症状^[2], 肺泡动脉氧分压差 [alveolar-arterial gradient, $P_{(A-a)}O_2$] 作为血气分析的一项重要参考指标, 能较早地反映肺部氧摄取情况, 并与通气灌注比例失调、散梯度和生理性分流等相关。大多数 APE 患者都会伴随 $P_{(A-a)}O_2$ 升高^[3-5]。KEARON 等^[3]的研究显示, 在纳入的 78 例 APE 患者中, 77 例患者的 $P_{(A-a)}O_2$ 升高。OVERTON 等^[5]发现, 在入选的 64 例患者中, 61 例患者的 $P_{(A-a)}O_2$ 升高。可见, $P_{(A-a)}O_2$ 升高是 APE 患者的常见表现。

目前, $P_{(A-a)}O_2$ 与 APE 患者预后关系的研究还较少。HSU 等^[6]在台湾 114 例 APE 患者中, 分析 $P_{(A-a)}O_2$ 水平与 APE 患者出院后 30 d 病死率的关系, 发现 $P_{(A-a)}O_2 \geq 53$ mmHg 时增加 APE 患者的病死率 (OR=2.25)。INCE^[7]等在美国 124 例中危 APE 患者中的研究发现, $P_{(A-a)}O_2 \geq 42.38$ mmHg 增加患者出院后 90 d 内的死亡风险。可见, $P_{(A-a)}O_2$ 升高可以预示 APE 患者的死亡风险。虽然, APE 急性起病, 且其大多数不良结局在短期内出现^[1]。但是, APE 可增加肺循环阻力, 升高肺动脉压, 也可导致心肌梗死、心肌缺血等慢性心血管疾病^[8], 而该慢性疾病可影响患者的远期预后。因此, 延长随访期, 探讨决定 APE 患者远期预后的影响因素非常具有研究价值。基于 $P_{(A-a)}O_2$ 升高是 APE 患者的常见表现, 且其可预示 APE 患者的短期死亡风险, 本研究将探讨 $P_{(A-a)}O_2$ 水平对 APE 患者远期预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 1 月-2016 年 12 月唐山市华北理工大学附属医院、唐山市工人医院、开滦医院收治的原发性 APE 患者。诊断标准依据 2001 年中华医学会呼吸病学分会制定的《肺血栓栓塞的诊断与治疗指南(草案)》^[8]。纳入标准: ①首次确诊为 APE; ② 18 岁以上; ③患者资料完整。排除标准: ①严重心脏瓣膜疾病; ②间质性肺疾病; ③既往溶栓或抗凝治疗者。

1.2 数据采集

查询病历, 收集患者信息: 第 1 部分为患者基本信息和入院基本情况, 基本信息包括年龄、性别、吸

烟和饮酒; 入院基本情况包括身高、体重、血压、心率、一般症状和体征、既往史、家族史和治疗史。第 2 部分为实验室检查, 包括血常规, 生化常规、CTPA 等。第 3 部分为住院期间不良事件及治疗情况, 不良事件包括院内死亡、休克、心肺复苏、机械通气、出血、进 ICU、下病危通知; 治疗情况包括服用药物及其剂量、持续时间。

收集患者入院后未吸氧气前的 $P_{(A-a)}O_2$ (丹麦雷度 ABL-720 型号血气分析仪) 结果; 以及入院 24 h 之内 N-末端 B 型利钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-ProBNP)、肌钙蛋白 I (cardiac troponin-I, cTnI)、D-二聚体水平的检测结果。其中血浆 D-二聚体采用免疫比浊法检测 (日本 SYSMEX CA1500 全自动凝血仪), 采用免疫发光法 (美国雅培 i2000SR 仪器) 测定血浆 NT-ProBNP, 血浆 cTnI 使用荧光偏振技术 (美国 Abbott 公司 AxSYM 化学发光分析仪) 进行测定。

1.3 随访

2016 年 12 月电话随访所有研究对象, 结局事件为全因死亡。通过随访, 记录研究对象出院后的全因死亡情况及死亡日期。随访结束时未有结局事件的出现或有中途退出者为删失事件。生存时间为患者结局事件或删失事件的日期与出院日期之差。

1.4 样本量计算

根据队列研究样本量的计算公式:

$$n = \frac{(z_{\alpha} \sqrt{2pq} + z_{\beta} \sqrt{p_0q_0 + p_1q_1})^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

式中 p_0 和 p_1 分别代表非暴露组与暴露组 (APE 患者 $P_{(A-a)}O_2$ 水平大于等于界值为暴露组, 小于界值为非暴露组) 的预期病死率, $q=1-p$ 。本研究的暴露因素为 $P_{(A-a)}O_2$ 升高。依据文献^[7], $P_{(A-a)}O_2 < 53$ mmHg 和 $P_{(A-a)}O_2 \geq 53$ mmHg 组的出院 30 d 病死率分别为 3.5% 和 14%。因本研究随访期长于出院 30 d, 经过咨询临床医生, 将非暴露组与暴露组的预期病死率定为: $p_0=10.0\%$, $p_1=20.0\%$; 取 $\alpha=0.05$ (双侧), $\beta=0.20$, 计算得样本量 n 为 199 例, 考虑到失访率 (10%), 则实际人数为 219 例, 即暴露组 219 例, 非暴露组 219 例, 共 438 例。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, 应用受试者工作特征曲线 (ROC) 判断 $P_{(A-a)}O_2$ 水平与结局之间的关系, 并应用最佳截断值将研究对象分为两组。采用 Kaplan-Meier 法绘制累积生存率曲线, 用 Log-rank 检验进行组间生存率比较。计数资料用例 (%) 表示, 组间比较用 χ^2 检验, 符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 偏态分布数据采用四分位 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 t 检验。采用 COX 比例风险回归模型分析 $P_{(A-a)}O_2$ 水平与 APE 患者预后的关系, 并调整不同影响因素考察 $P_{(A-a)}O_2$ 水平对患者全因死亡的影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 APE 患者全因死亡 $P_{(A-a)}O_2$ 水平的界值

共 432 例纳入研究。其中, 男性 219 例 (50.9%); 平均 (60.9 \pm 14.4) 岁; 住院时间为 (18.9 \pm 10.0) d, 生存时间为 (29.7 \pm 17.9) 个月。经随访, 发现 30 d

内死亡 26 例, 90 d 内死亡 33 例, 截止到随访结束日患者死亡 59 例。

根据 $P_{(A-a)}O_2$ 水平与 APE 患者出院后全因死亡的 ROC 曲线分析可知 (见图 1), $P_{(A-a)}O_2$ 为 41.5 mmHg 为最佳截断值, 对应的敏感性和特异性分别为 0.881 和 0.669。据此将研究对象分为 $P_{(A-a)}O_2 < 41.5$ mmHg 组和 $P_{(A-a)}O_2 \geq 41.5$ mmHg 组。

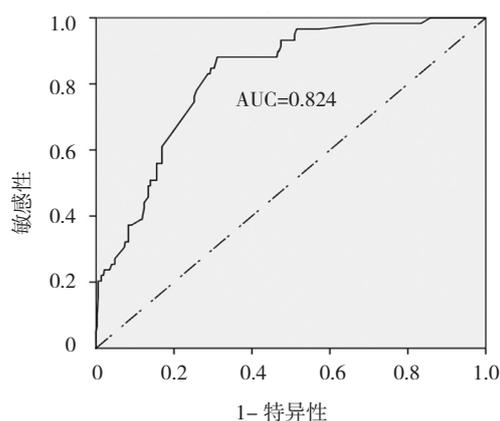


图 1 APE 患者全因死亡的 ROC 曲线

表 1 两组 APE 患者一般情况比较

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI / (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	收缩压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	血糖 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	cTnI/[ng/ml, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	D-二聚体 [μg/L, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	NT-proBNP [pg/ml, M (P ₂₅ , P ₇₅)]
$P_{(A-a)}O_2 < 41.5$ mmHg 组 (n=264)	60.2 \pm 14.2	25.4 \pm 3.7	130.6 \pm 20.6	6.5 \pm 2.7	0.1 (0.0, 0.5)	3.7 (2.0, 9.2)	914.0 (151.0, 3765.0)
$P_{(A-a)}O_2 \geq 41.5$ mmHg 组 (n=168)	62.0 \pm 14.5	26.0 \pm 4.0	133.7 \pm 21.8	7.3 \pm 4.4	0.1 (0.0, 0.4)	3.9 (2.0, 8.8)	691.0 (168.7, 2760.0)
t/χ^2 值	1.793	1.039	1.575	2.212	0.529	0.486	1.332
P 值	0.207	0.307	0.133	0.027	0.545	0.411	0.539

组别	住院天数 / (d, $\bar{x} \pm s$)	生存时间 / (月, $\bar{x} \pm s$)	男 例 (%)	院内治疗 例 (%)		院内不良事件 例 (%)	规范用药 例 (%)
				抗凝	抗凝 + 溶栓		
$P_{(A-a)}O_2 < 41.5$ mmHg 组 (n=264)	19.3 \pm 9.8	32.7 \pm 17.6	145 (54.9)	210 (79.5)	54 (20.5)	163 (61.7)	196 (90.7)
$P_{(A-a)}O_2 \geq 41.5$ mmHg 组 (n=168)	18.2 \pm 10.2	24.9 \pm 17.4	74 (44.1)	122 (72.6)	46 (27.4)	134 (79.1)	122 (93.1)
t/χ^2 值	1.233	4.549	4.526		2.769	12.782	0.589
P 值	0.23	0.000	0.027		0.096	0.000	0.435

组别	慢性心肺疾病 例 (%)	癌症 例 (%)	吸烟 例 (%)			饮酒 例 (%)		
			从不吸烟	曾经吸烟	现在吸烟	从不饮酒	曾经饮酒	现在饮酒
$P_{(A-a)}O_2 < 41.5$ mmHg 组 (n=264)	66 (25.0)	35 (13.3)	175 (66.3)	22 (8.3)	67 (25.4)	207 (78.4)	8 (3.0)	49 (18.6)
$P_{(A-a)}O_2 \geq 41.5$ mmHg 组 (n=168)	35 (20.8)	29 (17.3)	121 (72.1)	12 (7.1)	35 (20.8)	141 (83.9)	4 (2.4)	23 (13.7)
t/χ^2 值	0.995	1.056		1.438			2.005	
P 值	0.318	0.253		0.454			0.366	

2.2 两组 APE 患者的一般情况比较

比较两组患者的入院特征发现, $P_{(A-a)}O_2 \geq 41.5$ mmHg 组的血糖水平和院内不良事件率均高于 $P_{(A-a)}O_2 < 41.5$ mmHg 组, 且 $P_{(A-a)}O_2 \geq 41.5$ mmHg 组的生存时间高于 $P_{(A-a)}O_2 < 41.5$ mmHg 组。其他组间比较差异无统计学意义。见表 1。

2.3 两组 APE 患者生存状况的比较

随访发现, $P_{(A-a)}O_2 < 41.5$ mmHg 组和 $P_{(A-a)}O_2 \geq 41.5$ mmHg 组的全因病死分别为 7 (2.7%) 例和 52 (31.0%) 例, 两组病死率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), $P_{(A-a)}O_2 < 41.5$ mmHg 组低于 $P_{(A-a)}O_2 \geq 41.5$ mmHg 组。见表 2。

表 2 APE 患者生存状况的比较 例 (%)

组别	生存	死亡
$P_{(A-a)}O_2 < 41.5$ mmHg 组 ($n=264$)	257 (97.3)	7 (2.7)
$P_{(A-a)}O_2 \geq 41.5$ mmHg 组 ($n=168$)	116 (69.0)	52 (31.0)
χ^2 值	69.733	
P 值	0.000	

2.4 APE 患者预后的生存分析

Kaplan-Meier 生存分析显示 $P_{(A-a)}O_2 \geq 41.5$ mmHg 组的生存期低于 $P_{(A-a)}O_2 < 41.5$ mmHg 组 ($P < 0.05$)。见图 2。

2.5 APE 患者全因死亡的多因素分析

多因素 COX 比例风险回归分析发现, 调整年龄、性别、BMI、收缩压、吸烟、饮酒、血糖、cTnI、NT-proBNP、D-二聚体、院内治疗、院内不良事件、规范用药、癌症、慢性心肺疾病后, $P_{(A-a)}O_2 \geq 41.5$ mmHg 组的死亡风险是 $P_{(A-a)}O_2 < 41.5$ mmHg 组的 1.776 倍, 其 95%CI (1.006, 3.136)。见表 3。

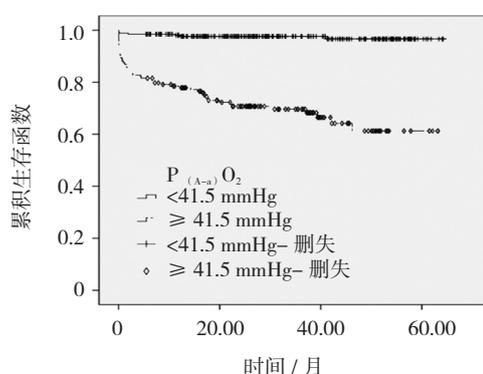


图 2 APE 患者预后的 Kaplan-Meier 生存曲线

表 3 $P_{(A-a)}O_2$ 水平对 APE 患者全因死亡的多因素 COX 比例风险回归模型分析

$P_{(A-a)}O_2$	\hat{HR}	95%CI		Wald χ^2	$-2\ln(L)$	P 值
		下限	上限			
模型一	4.469	1.815	11.002	12.837	116.119	0.000
模型二	1.989	1.219	3.245	9.016	82.315	0.000
模型三	1.776	1.006	3.136	7.621	53.427	0.048

注: 模型一: 调整年龄、性别、BMI。模型二: 调整年龄、性别、BMI、收缩压、吸烟、饮酒、血糖、cTnI、NT-proBNP、D-二聚体。模型三: 调整年龄、性别、BMI、收缩压、吸烟、饮酒、血糖、cTnI、NT-proBNP、D-二聚体、院内治疗、院内不良事件、规范用药、癌症、慢性心肺疾病

3 讨论

本研究结果表明, $P_{(A-a)}O_2$ 水平可预示 APE 患者的远期预后。 $P_{(A-a)}O_2$ 水平升高, 可增加 APE 患者全因死亡的风险。

目前, $P_{(A-a)}O_2$ 水平对 APE 患者死亡预测的风险界值还没有确切结论。本研究通过 ROC 曲线分析, 得出 41.5 mmHg 可以作为判断 $P_{(A-a)}O_2$ 升高的界值, 该界值具有较高的敏感性, 可以有效筛选出具有高死亡风险的 APE 患者。同样采用 ROC 曲线的方法, HSU^[7] 等的研究以 53 mmHg 作为判断 $P_{(A-a)}O_2$ 升高的界值,

而 INCE^[8] 等则使用 42.38 mmHg 作为判断 $P_{(A-a)}O_2$ 升高的界值。该差异可能由下述 3 方面原因造成: ① 研究入选的患者差异。3 个研究分别纳入不同种族的 APE 患者, 而种族可能导致 APE 时 $P_{(A-a)}O_2$ 水平差异。此外, INCE^[7] 等的研究仅纳入中危 APE 患者, 疾病严重程度不同可能导致 $P_{(A-a)}O_2$ 水平差异; ② 本研究的 ROC 曲线分析是以远期结局来判断 $P_{(A-a)}O_2$ 的最佳界值点, 而另 2 个研究分别以 30 和 90 d 的死亡计算 $P_{(A-a)}O_2$ 的最佳界值, 该差异必然导致所计算界值不同; ③ APE 患者的 $P_{(A-a)}O_2$ 水平必然随时间的改变而

改变, 即使 3 个研究均是收集的入院后未吸氧气前的 $P_{(A-a)}O_2$ 结果, 也不能排除这种测量时间差异导致的 $P_{(A-a)}O_2$ 水平差异。虽然 3 个研究中 $P_{(A-a)}O_2$ 升高的界值不同, 但这些界值非常接近, 因此具有重要的应用价值。 $P_{(A-a)}O_2$ 水平介于 (40 ~ 50) mmHg 即可认为 $P_{(A-a)}O_2$ 升高, 且预示 APE 患者的死亡风险升高。

虽然 APE 患者在短期内死亡率较高^[1], 但是远期预后死亡风险也不可忽视。本研究中, 30 d 内死亡的患者占总死亡构成比 50.8%, 90 d 内死亡患者占为 55.9%, 即在死亡患者中 44.1% 的病例在远期随访中出现结局事件。远期预后病死率不容忽视的原因如下: ①心肌损伤和心力衰竭是 APE 的危险性因素, 同样的, APE 也会增加患者心肌损伤和心力衰竭的风险, 增加患者远期预后的死亡风险^[9-10]。②出院后不规范用药的程度也会增加患者复发死亡的风险^[1]。因此, 延长随访期, 追踪结局事件发生的时间, 对改善 APE 患者的预后进一步的指导作用。

本研究病例都是经三甲医院经专业医师确诊。但是也有以下几点限制: ①本研究的结局事件是 APE 患者的全因死亡, 不能确诊是否死于 APE; APE 的伴随的疾病心力衰竭、慢性阻塞性肺气肿等都会增加患者病死率, 也可能是患者的死亡病因。②本研究是回顾性队列研究, 电话随访周期为 5 年, 在访问出院后的规范化治疗时, 会出现回忆偏移。③本研究的病死率是参考出院 30 d 内的病死率和咨询临床医生所得, 样本量的估算有一定的偏差。因此应进一步探索 $P_{(A-a)}O_2$ 对 APE 患者预后的影响。

$P_{(A-a)}O_2$ 水平可以预示 APE 患者的预后, $P_{(A-a)}O_2$

升高可增加 APE 患者的全因死亡风险。

参 考 文 献:

- [1] SØGGARED K K, SCHMIDT M, PEDERSEN L, et al. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study[J]. *Circulation*, 2014, 130(10): 829-836.
- [2] 袁连方, 戴璇, 胡国华, 等. 急性肺栓塞的诊断及治疗进展 [J]. *中华肺部疾病杂志: 电子版*, 2014, 7(5): 578-581.
- [3] KEARON C, AKL E A, COMEROTA A J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e419S-e494S.
- [4] SHONYELA F S, YANG S, LIU B, et al. Postoperative acute pulmonary embolism following pulmonary resections[J]. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2015, 21(5): 409-417.
- [5] OVERTON D T, BOCKA J J. The alveolar-arterial oxygen gradient in patients with documented pulmonary embolism[J]. *Arch Intern Med*, 1988, 148(7): 1617-1619.
- [6] HSU J T, CHU C M, CHANG S T, et al. Prognostic role of alveolar-arterial oxygen pressure difference in acute pulmonary embolism[J]. *Circ J*, 2006, 70(12): 1611-1616.
- [7] INCE O, ALTINTAS N, FINDIK S, et al. Risk stratification in submassive pulmonary embolism via alveolar-arterial oxygen gradient[J]. *Hippokratia*, 2014, 18(4): 333-339.
- [8] 郭春月, 胡泊, 尹素凤, 等. 血糖水平对肺栓塞患者预后的预测价值研究 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20(5): 549-553.
- [9] SCHMIDT S A, FARKAS D K, PEDERSEN L, et al. Venous thrombosis and risk of cancer in patients with arterial cardiovascular disease[J]. *Thromb Res*, 2015, 135(1): 96-101.
- [10] CHRISTENSEN D H, HORVATH-PUHO E, THOMSEN R W, et al. Venous thromboembolism and risk of cancer in patients with diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(4): 603-607.

(张蕾 编辑)