

D-二聚体的检测及其临床应用

王鸿利

作者单位:200025 上海市,上海交通大学医学院附属瑞金医院、上海血液学研究所

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2013.04.001

D-二聚体(D-dimer, D-D)是纤维蛋白(原)降解的产物。当体内凝血系统激活后生成凝血酶,凝血酶催化纤维蛋白原生成可溶性纤维蛋白单体,后者在活化凝血因子XⅢ(activated coagulation factor, FXⅢa)的作用下生成稳定的纤维蛋白,使血液发生凝固;在纤溶酶的作用下,纤维蛋白(原)生成一系列的降解产物,而最终的产物是D-D。因此,D-D是反映体内凝血系统和纤溶系统激活的特异性指标之一。本文就D-D的检测及其临床应用作一浅述。

1 D-D 的检测^[1,2]

临床实验室检测的D-D,不是单纯的一种,而是一组复合体(包括D-D、DXD、YXD、DYX、YD、DY和DD-E等),也有高分子量的纤维蛋白(原)降解产物(fibrin/fibrinogen degradation products, FDPs)。

1.1 检测方法的选择 检测D-D的方法超过30种,其中20多种是用单克隆抗体法检测的。常用全定量法有传统的酶联免疫吸附法、酶联荧光免疫分析法、免疫比浊法、光电散射免疫比浊法、胶体金免疫渗透法和胶乳免疫比浊法等;半定量法有乳胶凝集法和全血凝集法等。

由于方法较多,每种方法又有多种商品化的试剂盒,这些试剂盒有各自不同的原理,采用的抗体和识别抗原,使用的技术和方法,标本的处理和结果的判断均不尽相同。因此,要根据不同的需求选择最佳的试剂盒。例如,在用于静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的排除诊断时,理想的检测试剂盒需达到以下要求:①有较高的敏感性($\geq 97\%$),有较高的阴性预测值($\geq 98\%$)和较好的重复性(批内CV $\leq 7.5\%$);②有一定的特异性;③检测方法可以定量,操作简便、快捷,能满足急救需要;④诊断效率经大规模临床应用所证实。然而目前尚无公认的标准品和校准品。

1.2 正常值和临界值 D-D正常值的界定是以健康人群检测结果的95%作为参考范围。因各种试剂盒的参考范围不同,在对VTE的排除诊断中,参考范围并不适用,而需用临界值(Cut-off值)作为判断的标准。

Cut-off值是指健康人群与患病人群对某实验结果的临床分界值,更准确地讲,是用一个实验的敏感性和特异性作

受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,并计算曲线下面积(area under curve, AUC)作为该实验的Cut-off值。虽然各种试剂盒的Cut-off值不同,但对排除VTE的诊断却是必要的。迄今,WHO仍推荐ELISA法以500 mg/L作为D-D检测在排除VTE诊断的Cut-off值,然而该Cut-off值对不同的试剂盒也有很大地变化范围。

1.3 结果报告的单位类型和数量等级

1.3.1 单位类型 ①以分子结构中D-D片段含量为基础的报告单位,即DD单位(DDUs),其中包括DD和DY等片段,其相对分子质量为 190×10^3 ;②以一个纤维蛋白原分子能产生2个分子D-D片段的报告单位,即FEU单位(FEUs),其中包括多种片段(DD-E、XD、DXD、YXD、XXD等),其相对分子质量为 340×10^3 。如果D-D片段的浓度是以FEUs表示,则其浓度是以DDUs为单位的1.7倍(临床认可为2.0倍),但两种报告单位之间不宜相互比较和换算。

1.3.2 数量等级 在临床应用中,厂商常以各种数量等级作为检测结果的报告形式(例如pg/mL、ng/mL、 μ g/mL和mg/L等),而较少使用DDUs或FEUs作为报告形式。因此,一个完整的D-D检测结果的报告形式应该注明检测的方法、参考范围、检测结果、单位类型、数量等级以及用以排除VTE诊断的Cut-off值(尤其重要)等,以供临床医师应用或参考。

1.4 检测结果的影响因素 有许多因素可以影响D-D检测的结果,在分析和应用D-D检测结果时务必要充分的认识和理解。

1.4.1 使D-D检测结果升高的因素(VTE诊断假阳性) ①生理性:随年龄的增长而升高,随孕期的延长而升高,高脂饮食、大量酗酒、剧烈运动等也可导致D-D水平升高;②病理性:严重感染(败血症、脓毒血症),组织坏死(炎症、创伤),恶性肿瘤(活动期或治疗中),分娩和产褥期,广泛手术,动脉粥样硬化(心脑血管病),慢性肝病/肾功能损害,甲状腺疾病/免疫疾病等;③药物性:主要是应用溶栓药尿激酶、链激酶和重组纤溶酶原激活剂等。

1.4.2 使D-D检测结果降低的因素(VTE诊断假阴性) ①末梢小血管的陈旧血栓(肢体远端和亚段肺动脉水平的肺栓

塞),上肢/锁骨下血栓等;②组织纤溶酶原激活剂活性减低造成低纤溶活性状态和少数(17%)儿童肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)患者;③药物因素:抗凝治疗后(> 14 d)或正处于抗凝治疗过程中;④D-D 监测时间与血栓形成时间的间隔过长等。

1.4.3 干扰物因素 标本的采集和贮存、试剂和仪器、方法和操作以及干扰物质(胆红素、血脂、溶血、血红蛋白、类风湿因子)等因素都对 D-D 检测的结果有不同程度的干扰。

2 D-D 检测的临床应用

2.1 D-D 检测结合临床可能性评估在深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)/PTE 排除诊断中的应用 这是 D-D 检测最重要的应用,广泛推荐对临床诊断疑似 DVT 和 PTE 的患者务必首先做出临床可能性评估分层(见表 1),然后再分别用加压静脉多普勒超声(compression venous ultrasonography, CUS)和螺旋 CT 肺动脉造影(computer tomography pulmonary angiography, CTPA)或核素肺动脉通气/灌注显像,做出 DVT/PTE 的排除性诊断(见图 1)^[1]。需要注意的是,不能单独根据 D-D 检测结果作为 DVT/PTE 的诊断依据;D-D 检测仅在临床可能性预测评分为低度和中度疑似的患者中有助于排除 DVT/PTE 的诊断,而对于高度疑似的患者应直接进行影像学检查,此时 D-D 检测的排除诊断无价值。周静等^[2]研究了五种常用 D-D 检测方法在排除 VTE 诊断中的价值,结果表明免疫比浊法及荧光散射免疫比浊法检测 D-D 快速、简便,有良好的诊断效益,适合临床应用(见表 2)^[2]。

2.2 D-D 检测在特定人群的应用 所谓特定人群主要指住院患者和年龄、妊娠/产后、外科手术、恶性肿瘤和 VTE 复发患者等。

2.2.1 住院患者和年龄 随着年龄增长,D-D 水平升高的发生率增加(尤其多见> 70 岁的老年人)。在住院患者中(尤其是老年人),急性感染、急性呼吸衰竭、心力衰竭、脑卒中、心肌梗死和许多慢性疾病等,D-D 水平也可升高,此时不能单

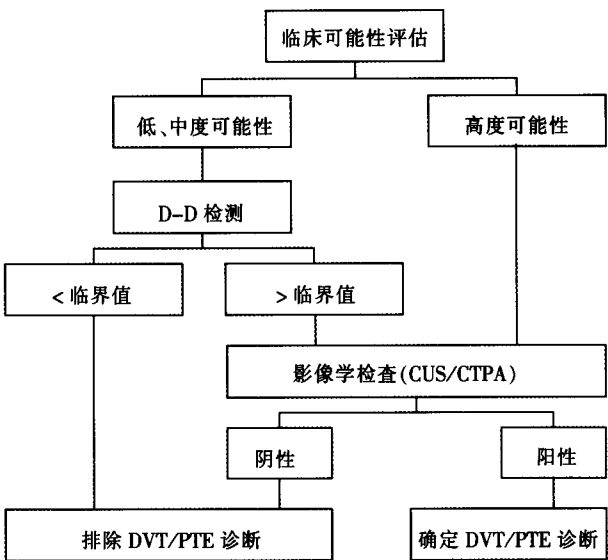


图 1 DVT/PTE 的诊断路径图

独根据 D-D 水平的升高来诊断 VTE^[3]。

2.2.2 妊娠/产后 在正常妊娠(尤其在中、晚期妊娠)、分娩的过程中和产后,D-D 水平随妊娠过程的进程而升高。目前尚缺乏公认的用于排除妊娠 VTE 诊断的 D-D 检测 Cut-off 值。因此,不能单独用 D-D 水平升高来诊断 VTE^[4]。

2.2.3 恶性肿瘤 常指血液肿瘤和实体瘤,特别是腺体肿瘤伴转移和浸润、手术和放(化)疗以及制动和感染时,D-D 的水平可明显升高或持续高水平,提示有发生 VTE 的危险,但不能据此而诊断 VTE^[5]。

2.2.4 外科手术 术后 D-D 的水平取决于术前患者的状态、手术类型和手术破坏组织的程度。一般而言,D-D 水平在达峰值后需 7-38 d 逐步降至术前水平,因此术后连续监测 D-D 水平十分重要,若 D-D 水平持续增高提示有血栓风险^[6]。

2.2.5 VTE 的复发 对于 D-D 水平增高的 VTE 患者,临床鉴别是原发性 VTE 抑或复发性 VTE 十分困难。近期文献荟萃分析^[7]显示,首次原发性 VTE 患者,在停止抗凝治疗后 D-D 水平低于临界值者其年复发率为 3.5%,而高于临界值者其

表 1 Wills DVT/PTE 临床可能性预测评分

DVT	评分	PTE	评分
活动性肿瘤(过去 6 个月内接受治疗/缓解)	1	有 DVT 临床症状和体征(水肿和疼痛)	3.0
瘫痪、近期下肢石膏固定	1	与其他疾病相比 PTE 的可能性更大	3.0
临床≥3 d,过去 12 w 内行大手术	1	固定/制动,临床≥3 d 或 4 w 内行过大手术	1.5
深静脉分布处有压痛,全下肢肿胀	1	DVT/PTE 病史	1.5
肿胀下腿周径> 另一侧无症状 3 cm	1	心率> 100 次/min	1.5
腿处凹陷性水肿	1	咯血	1.0
浅表静脉曲张	1	活动性肿瘤(过去 6 个月内接受治疗)	1.0
DVT 病史	/		
疑似 DVT:< 1 分为低度;1-2 分为中度;> 2 分为高度。 ≥ 2 分像 DVT,≤ 1 分不像 DVT		疑似 PTE:≤ 2 分为低度(发生率 4%);3-6 分为中度(发生率 21%);> 6 分为高度(发生率 67%)	

表 2 5 种 D-D 检测方法在排除 VTE 中的诊断性能比较

检测方法	敏感性 (%)	特异性 (%)	阴性预测值 (%)	阳性预测值 (%)	阴性似然比	阳性似然比
酶联荧光免疫分析法	93.3	44.4	90.9	52.8	0.15	1.68
免疫比浊法	96.7	46.7	95.5	54.7	0.07	1.87
荧光散射免疫比浊法	90.0	40.0	85.7	50.0	0.25	1.50
胶体金免疫渗透法	86.7	28.9	76.5	44.8	0.46	1.22
传统酶联免疫吸附法	90.0	18.9	88.0	54.0	0.21	1.76

年复发率为 8.9%。意大利一项前瞻性随机对照Ⅱ期研究^[7]指出, 停止抗凝治疗 3 个月后 D-D 持续增高者其 VTE 年复发率为 27.0%, 而 D-D 持续正常者其 VTE 年复发率为 2.9%。因此, 连续监测 D-D 水平呈持续升高趋势时有助于发现 VTE 的复发。

特别需要指出的是, 在上述特定人群中, 即使在无 VTE 时也存在 D-D 水平的增高, 其敏感性和阴性预测值也较高, 但由于排除 VTE 诊断的比率下降, 势必造成需进行影像学检查的比率增加。此时在应用 D-D 检测作为排除诊断 VTE 的指标时应慎重; 然而 D-D 的水平呈持续高水平或者持续增高, 特别是超过 Cut-off 值, 应注意有血栓发生的可能, 需结合临床和影像学检查。

2.3 D-D 检测在抗凝/溶栓治疗中的应用 D-D 检测可作为观察和判断抗凝/溶栓治疗疗效的指标。对接受抗凝治疗的 VTE 患者, 有效者在短期内升高的 D-D 水平可很快显著地降低或降至治疗前水平; 对接受溶栓治疗的 VTE 患者, 典型有效者在溶栓后 2 h D-D 水平达峰值, 4-12 h 逐渐减低, 48 h 后基本降至溶栓前水平^[8]。若 D-D 的水平呈持续高水平状态或持续逐渐升高, 提示抗凝/溶栓药物用量不足或提示血栓在继续扩张/延伸。

2.4 D-D 检测在弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 诊断中的应用 D-D/FDPs 检测是 DIC 实验诊断的指标之一。单独应用 D-D 检测诊断 DIC 的敏感性、特异性和诊断效率分别为 91%、68% 和 80%; 若结合 FDPs 检测则分别为 91%、94% 和 95%^[9]。因此, 研究^[9]认为, 动态观察血小板计数减低、PT/APTT 延长、纤维蛋白原含量降低和 D-D/FDPs 检测升高是诊断 DIC 的有用指标。

综上所述, 检验工作者和临床医师必须充分了解 D-D 检

测的相关问题, 充分认识 D-D 检测须结合临床实际情况才有最佳应用价值, 否则会引起临床混淆、漏诊和误诊。

3 参考文献

1 陈云华, 胡晓波. D-二聚体定量检测在排除静脉血栓性疾病中的作用—推荐性指南 (CLSI H59-P) 解读. 诊断学理论与实践杂志, 2011, 10: 168-171.

2 周静, 孙家瑜, 孙加冠, 等. 五种 D-二聚体检测方法用于排除可疑静脉血栓栓塞症的临床评价. 四川大学学报 (医学版), 2009, 40: 1078-1081.

3 朱铁楠. D-二聚体检测在静脉血栓栓塞性疾病诊治中的应用. 中华内科杂志, 2012, 51: 240-242.

4 Nishii A, Noda Y, Nemoto R, et al. Evaluation of D-dimer during pregnancy. J Obstet Gynaecol Res, 2009, 35: 689-693.

5 Sood SL. Cancer -associated thrombosis. Curr Opin Hematol, 2009, 16: 378-385.

6 Gambhir RP. Another nail in the coffin for role of D-dimer in diagnosis of postoperative deep vein thrombosis! Ann R coll Surg Engl, 2009, 91: 355-358.

7 Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the prolong II prospective study. Blood, 2010, 115: 481-488.

8 Minnema MC, ten Cate H, van Beek EJ, et al. Effects of heparin therapy on fibrinolysis in patients with pulmonary embolism. Thromb Haemost, 1997, 77: 1164-1167.

9 许文荣, 王建中, 主编. 临床血液学检验. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012, 373-374.

(收稿日期: 2013-09-11)

(本文编辑: 杨军)



《实用检验医师杂志》广告业务招商

《实用检验医师杂志》于 2009 年 7 月 21 日获得中华人民共和国新闻出版总署批准的中华人民共和国期刊出版许可证, 京期出证第 5864 号; 2009 年 8 月 19 日获得天津市工商局批准的广告经营许可证, 许可证号: 1201034000665。广告经营范围: 设计、制作印刷品广告, 利用自有《实用检验医师杂志》发布广告。本刊为国内外公开发行。目前本刊编辑部已开发广告业务, 欢迎需要在本刊刊登广告的客户联系我们。联系电话: 022-60577728; 022-60577729。