

D-二聚体检测的研究进展及其临床价值

张金彪¹综述,代荣琴²审校

(1. 沧州中西医结合医院实验诊断科,河北沧州 061001; 2. 沧州医学高等专科学校检验教研室,河北沧州 061001)

关键词: 血栓形成; 纤维蛋白溶解; D-二聚体

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.09.027

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)09-1152-03

D-二聚体是凝血系统和纤维蛋白溶解系统共同作用的结果。机体在病态时激发凝血机制,随着一系列凝血蛋白的活化,体内出现血栓,即产生了交联的纤维蛋白。在凝血系统启动同时,纤维蛋白溶解系统也同时被激活,纤维蛋白溶解酶降解交联的纤维蛋白后生成 D-二聚体。这一庞大的出、凝血体系主要由纤维蛋白原、凝血酶、XIIIa 因子、纤维蛋白溶解酶参与其中。首先,凝血机制被启动后,在一系列凝血因子的作用下,纤维蛋白原被活化形成纤维蛋白单体,单体通过非共价键结合形成交联纤维蛋白;然后,互相交联的纤维蛋白形成粗而长的纤维时,能够吸附和促进凝血酶对 XIIIa 因子的活化,非共价键结合的纤维蛋白单体在活化的 XIIIa 因子作用下,逐渐以共价键结合方式形成了稳定的交联纤维蛋白;最后,纤维蛋白溶解酶原在纤维蛋白作用下形成活化的纤维蛋白溶解酶,后者将稳定的交联纤维蛋白水解成 DD、DD/E、YD/YD、YY/DD 等复合物,以及 X、Y、D、E 等碎片,如进一步降解,生成较小的片段为纤维蛋白(原)降解产物(fibrin/fibrinogen degradation products, FDP)。D-二聚体即为这些片段和复合物的主要成分。

D-二聚体检测是一种排除性诊断。D-二聚体检测结果阴性(<0.55 mg/L)可排除患者体内血栓形成。应将 D-二聚体检测作为常规检测项目,根据患者病情、治疗等临床路径的变化而随时监测,避免无症状微血栓所致严重后果的发生。

D-二聚体检测结果偏高有可能是以下因素造成,应尽量避免:(1)患者采血前的用药史;(2)使用止血带采血时,应在出现回血时即去掉止血带;(3)采血顺序为凝血管-抗凝管-抗凝管,采血后颠倒混匀 5~8 次;(4)血细胞比容(hematocrit, HCT)明显增高者应加用抗凝剂;(5)采血后应尽量保证在 1 h 内完成检测,且以室温放置为宜。

目前检测 D-二聚体的方法近 30 种,其中 20 多种均为单克隆抗体检测法^[1-3]。人体在病理过程中可产生多种 D-二聚体亚型,单克隆检测法只是针对其中某一类 D-二聚体亚型。因此,检测试剂多针对不同亚型,当采用不同试剂对同一标本进行检测时,结果会出现显著差异。最早使用的是乳胶珠检测法,这种方法不仅需要足够的 D-二聚体抗原存在,而且只能检测交联纤维蛋白降解产物中的 D-二聚体抗原表位。后来使用乳胶凝集检测法,这种方法不能自动化,而且不能检测到微量 D-二聚体。临床使用的还包括免疫胶体金标定量检测法,此法检测速度快,操作方便,使用全血标本,不用离心,但成本较贵,线性范围窄,只能检测 4 mg/L 以内的 D-二聚体。另外,

全自动乳胶增强免疫比浊法是目前应用最普遍的方法,即 Innovance D-二聚体试剂盒利用新一代单克隆抗体 8D3 在凝血仪上实现了自动化,该法有自动化强、线性范围宽、灵敏度高等优点,与其他方法也有较高的一致性。

D-二聚体检测的临床价值主要在于深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)和肺栓塞的排除诊断。临床上 DVT 的确诊依据下肢静脉造影。D-二聚体检测特异性不高,检测结果阳性时,还需进一步行计算机断层扫描(computer tomography, CT)和加压超声。Douma 等^[4]研究表明,在排除老年患者肺栓塞时,D-二聚体检测比传统 D-二聚体截点值(500 mg/L)的特异性高,但 2 种 D-二聚体截点值的灵敏性并没有明显差异。

目前,临床结合 Wells 的验前概率(pre-test probability, PTP)规则,同时检测 D-二聚体以排除 DVT 和肺栓塞:(1) PTP 评估为低、中风险,而 D-二聚体小于 0.55 mg/L,即可排除 DVT 和肺栓塞存在,无需进一步影像学检查;(2) PTP 评估为高风险,而 D-二聚体大于 0.5 mg/L,提示有发展为 DVT 和肺栓塞的可能,需进一步检查。但 Büller 等^[5]研究表明,当 DVT 临床可能性评估积分不低于 4 分时,即使 D-二聚体阴性,仍有 23.5% 的患者可以通过超声检查提示 DVT 的存在,这一点可能与检测方法的灵敏度有关。

D-二聚体是诊断弥漫性血管内凝血(disseminated or diffuse intravascular coagulation, DIC)不可缺少的指标之一。DIC 是一种复杂的病理生理过程和严重的获得性、全身性血栓-出血综合征。其特点是体内凝血和抗凝机制失衡,弥漫性小血管内血栓形成和继发性纤维蛋白溶解亢进。在 DIC 早期,D-二聚体比 FDP 更敏感,随着病情的发展,D-二聚体明显增高,可达正常值的 10 倍以上。Machida 等^[6]指出,D-二聚体与血小板计数(platelet count, PLT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)及 FDP 检测的联合应用可使 DIC 诊断的准确性达 100%。

D-二聚体可作为溶栓治疗的特异性观察指标。溶栓过程中,D-二聚体变化特点如下:(1) D-二聚体在短时间内明显上升,而后逐渐下降,提示溶栓有效;(2) 溶栓后,D-二聚体浓度持续升高或下降缓慢,提示溶栓药物剂量不足;(3) 溶栓治疗应持续至 D-二聚体降至正常范围。另外,溶栓治疗结束后,应定期观察 D-二聚体的变化以防血栓复发。

研究表明,早期冠心病的发生、发展与患者凝血状况有密切关系。高凝状态与血栓形成是冠心病发病的重要机制^[7-8]。D-二聚体与冠心病的早期风险、发生、发展及心肌梗死过程密

切相关。D-二聚体、纤维蛋白原与抗凝血酶Ⅲ联合检测在诊断早期冠心病方面具有重要临床价值^[9]。

正常孕妇常处于高凝状态,随着孕周的递增,孕妇血液的高凝状态逐渐增加,这种生理反应有助于产后有效、迅速止血,使产后胎盘剥离面迅速形成血栓而愈合伤口,保护产妇安全。这与外伤、创伤所致的 D-二聚体水平增高同理。但这种生理保护作用如减弱或增强,将破坏体内凝血与纤维蛋白溶解平衡,最终导致血栓或出血,严重危害产妇和产儿的生命。国外有关研究发现,正常妊娠时,当 D-二聚体高于 3.2 mg/L 时,应密切监测以预防肺栓塞的发生^[10]。李德园等^[11]报道,孕妇 D-二聚体水平在正常妊娠早期即有明显增加。邓若兰等^[12]进一步研究指出,正常早孕妇女体内 D-二聚体水平与正常非孕妇女比较,差异有统计学意义;早、中、晚孕期及产褥期孕妇体内 D-二聚体水平呈上升趋势。笔者在工作中也统计了孕妇 D-二聚体检测的阳性率:10~12 周孕妇 D-二聚体阳性率约 50%,30~38 周孕妇 D-二聚体阳性率约 65%,临产孕妇 D-二聚体阳性率约 80%,妊娠高血压孕妇和子痫孕妇 D-二聚体阳性率约为 80%~100%。

骨创伤可使 D-二聚体水平明显增高,可高达 30 mg/L。当人体发生骨折时,如骨折处骨髓腔内血肿较大,张力过高,骨髓被破坏,脂肪游离进入破裂的静脉窦内,可引起肺、脑脂肪栓塞;也可因创伤的应激作用,使血液中的乳糜微粒失去乳化稳定性,结合成直径 10~20 μm 的脂肪球而成为栓子,阻塞肺毛细血管;同时,骨折破坏了附近血管,造成血管内皮损伤而激活凝血系统,加之患者长时间卧床,血流缓慢,易并发肺栓塞、DVT、甚至 DIC 等血栓性疾病的可能^[13]。笔者所在医院为骨科医院,骨伤患者较多,一般手外伤、脚外伤等小的骨伤患者体内 D-二聚体水平不增高或增高不明显;而多发外伤、髋关节骨折、大腿骨折等患者体内 D-二聚体会明显增高,D-二聚体检测阳性率约为 96%。

其他与 D-二聚体水平相关的疾病还包括肿瘤、糖尿病等。肿瘤患者出、凝血是临床较常见的并发症,患者血浆 D-二聚体会随着病情进展呈上升趋势,其机制可能是癌细胞释放二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)^[14],引起血小板聚集;同时,当癌细胞侵犯血管后,造成血管内皮受损,释放组织因子和内皮下胶原,裸露激活因子,启动内源性和外源性凝血过程,造成微血栓形成,导致继发性纤维蛋白溶解亢进^[15],如门静脉癌栓(portal vein tumorthrombosis, PVTT)是肝癌常见并发症,临床发生率为 20%~70%^[16]。PVTT 的出现是肝癌晚期的生物学标志,如不治疗,患者自然病程平均为 2~4 个月。高血糖能够激活细胞内蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)信息转导通路,参与调解血管的生理功能^[17],糖尿病患者血管病变的高凝、低纤维蛋白溶解和高血流变的形成,使血栓易于形成,体内 D-二聚体水平升高。有研究表明^[18],危重症患儿血浆 D-二聚体水平明显升高,且升高幅度与病情严重程度呈正相关,提示危重症患儿感染时存在高凝状态,易发生 DIC,重症感染时尤为明显,可能与危重症患儿感染时缺氧和内毒素等引起血管内皮细胞损伤,从而启动内源性凝血系统有关。D-二聚体是反映患者血浆高凝状态的较敏感指标,与脑血管病的发生、发展也有着密切的关系。

综上所述,D-二聚体水平的升高说明机体存在高凝状态或

纤维蛋白溶解亢进,需结合患者临床特点查找病因,明确诊断,指导用药,使 D-二聚体检测更好地服务于临床,避免血栓事件的发生。

参考文献

- [1] Lippi G, Franchini M, Targher G, et al. Help me, Doctor! My D-dimer is raised[J]. *Ann Med*, 2008, 40(8):594-605.
- [2] Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects[J]. *Blood*, 2009, 113(13):2878-2887.
- [3] 郭世杰. D-二聚体的目前认识与临床应用[J]. *天津医科大学学报*, 2013, 19(1):82-85.
- [4] Douma RA, le Gal G, Söhne M, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients; a retrospective analysis of three large cohorts[J]. *BMJ*, 2010, 340:c1475.
- [5] Büller HR, Ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(4):229-235.
- [6] Machida T, Kokubu H, Matsuda K, et al. Clinical use of D-dimer measurement for the diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs[J]. *J Vet Med Sci*, 2010, 72(10):1301-1306.
- [7] van Loon JE, de Maat MP, Deckers JW, et al. Prognostic markers in young patients with premature coronary heart disease[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 224(1):213-217.
- [8] Natarajan P, Ray KK, Cannon CP. High-density lipoprotein and coronary heart disease: current and future therapies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(13):1283-1299.
- [9] 韩朝辉, 张余川, 龙静, 等. D-二聚体纤维蛋白原抗凝血酶Ⅲ在早期冠心病诊疗中的价值[J]. *中国医药导报*, 2013, 10(5):70-71.
- [10] Nishii A, Noda Y, Nemoto R, et al. Evaluation of D-dimer during pregnancy[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2009, 35(4):689-693.
- [11] 李德园, 郭涛, 赵云, 等. 正常妊娠妇女及妊娠期高血压疾病患者血浆 D-二聚体改变的前瞻性研究[J]. *临床血液学杂志*, 2008, 21(4):350-352, 355.
- [12] 邓若兰, 吴瑛婷. 正常妊娠妇女血 D-二聚体的检测[J]. *诊断学理论与实践*, 2011, 10(1):62-64.
- [13] 吴在德. *外科学*[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2001.
- [14] Olas B, Wachowicz B, Mielicki WP. Role of phosphoinositide 3-kinase in adhesion of platelets to fibrinogen stimulated by Cancer procoagulant[J]. *Platelets*, 2001, 12(7):431-435.
- [15] 范秉琳, 朱武陵, 邹国林. 肝细胞癌患者 D-二聚体和 γ -纤维蛋白原多肽的改变[J]. *第四军医大学学报*, 2002, 23(10):958-960.
- [16] Cedrone A, Rapaccini GL, Pompili M, et al. Portal vein thrombosis complicating hepatocellular carcinoma. Value of ultrasound-guided fine-needle biopsy of the thrombus in the therapeutic management[J]. *Liver*, 1996, 16(2):94-98.
- [17] 陈家伦. 餐后高血糖(IGT)的重要性及防治[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 1998, 14(5):50-53.
- [18] 劳庆禄, 李卫东. 血清降钙素原和血浆 D-二聚体水平检测在危重症患儿感染时的临床探讨[J]. *中国医师进修杂志*, 2013, 36(6):9-12.