

ma[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(12): 3120-3128.

[25] Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer[J]. Cancer Res, 2005, 65(6): 7065-7070.

[26] Ohuchida K, Mizumoto K, Kayashima T, et al. MicroRNA expression as a predictive marker for gemcitabine response after surgical resection of pancreatic cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(22): 2381-2387.

[27] Zhang XJ, Ye H, Zeng CW, et al. Dysregulation of miR-15a and

miR-214 in human pancreatic cancer[J]. J Hematol Oncol, 2010, 3(1): 46-48.

[28] Ali S, Ahmad A, Banerjee S, Padhye S, et al. Gemcitabine sensitivity can be induced in pancreatic cancer cells through modulation of miR-200 and miR-21 expression by curcumin or its analogue CDF[J]. Cancer Res, 2010, 70(35): 3606-3617.

(收稿日期: 2014-01-22)

• 综 述 •

D-二聚体检测在静脉血栓栓塞症诊断中的应用

杨银芳¹综述, 李燕平^{2△}审校

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院检验科, 甘肃兰州 730000)

关键词: D-二聚体; 深静脉血栓形成; 肺栓塞; 临床应用

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.13.040

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)13-1758-03

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE),是严重危害人类健康的常见疾病之一,具有高发病率和高致死率,因此临床医生对 VTE 患者进行早期及时准确地诊断和规范化治疗具有重要的临床意义^[1]。D-二聚体(D-dimer)是凝血酶及因子Ⅻ作用的交联纤维蛋白经纤溶酶降解作用后所形成的终末产物,是继发性纤溶的特有代谢产物。当机体的凝血和纤溶系统被激活时,血液中的 D-二聚体浓度增加。近年来,已有大量的临床研究证明,D-二聚体在机体的各种高凝状态及血栓性疾病时均有增高,D-二聚体检测的应用已逐渐扩展到更多的领域。目前,虽然 D-二聚体用于 VTE 的诊断时特异性不高,同时也不能单独用于对 VTE 的确诊,但由于其具有高度敏感性和较高的阴性预测值,可有效地应用于 DVT 和 PE 的排除诊断^[2]。本文就 D-二聚体检测在 VTE 诊断中的应用作一简要综述。

1 D-二聚体的形成机制

D-二聚体(D-dimer)是凝血酶及因子Ⅻ作用的交联纤维蛋白在纤溶酶的作用下产生的一种特异性降解产物,其主要反映体内纤维蛋白的溶解功能。当体内有纤维蛋白凝块形成时,无活性的纤溶酶原即被激活为有活性的纤溶酶,从而启动纤维蛋白的溶解过程。纤溶酶降解纤维蛋白凝块,可形成各种可溶性片段,最终形成纤维蛋白产物。此纤维蛋白产物的成分包括 X-寡聚体、D-二聚体、片段 E 和中间片段。其中在 X-寡聚体和 D-二聚体中均含有 D-二聚体单位。因此,血浆 D-二聚体的形成及其水平的增高反映了血管内血栓形成及继发性纤溶的发生。

2 D-二聚体的检测方法

目前,D-二聚体的检测方法有多种,但总的来说都是基于免疫学的原理,检测抗原含量。临床常用的分析方法有胶乳凝集法、酶联免疫吸附法(ELISA)和胶体金免疫渗滤法。其中,胶体金免疫渗滤法是一种较新发展的 D-二聚体检测方法^[3]。上述 3 种方法各具特点,其中,胶乳凝集法简便快捷,适用于急诊检验,但只能用于进行半定量检测,同时其敏感性较 ELISA 法低。ELISA 法敏感性高,测量精度高,同时可进行定量测

定,缺点是必须严格按照要求进行操作,其操作步骤复杂,耗时耗力,不能满足临床急诊检验的需要。胶体金免疫渗滤法则结合前两种检测方法的优点,操作简便快速,同时又可进行定量分析,可随时检测单个或成批标本。随着全自动血凝仪的广泛应用,D-二聚体检测已更加准确快速,而且检测结果也更加可靠。总的来说,D-二聚体检测方法具有较高的灵敏度和较高的阴性预测值,但其特异性较低,因此目前临床上通常是将 D-二聚体浓度超过一定的临界值作为某些疾病的排除检测指标,而并非是诊断指标。

3 D-二聚体检测在 VTE 诊断中的应用

作为体内高凝状态和血栓形成的分子标志物之一,D-二聚体浓度的升高提示体内的高凝状态及继发性纤溶活性增强。DVT 和 PE 往往缺乏特异性的临床症状和体征,仅仅凭借患者的临床表现不足以排除或确定 VTE 的诊断。目前,临床的基本共识是 D-二聚体对 DVT 和 PE 的排除诊断颇有价值。

3.1 DVT DVT 是血液在深静脉内不正常凝集所引起的一种静脉回流障碍性疾病,是一种常见病、多发病,其致死率、病死率高,常常多发生于下肢。据有关统计,美国每年 DVT 发病人数超过 100 万,有超过 20 万的人因并发肺栓塞而死亡,80 岁以上的 DVT 发病率为 10.7%^[4],其中,有一半以上的血栓栓塞性事件都和 DVT 密切相关。尽管大约有 50%~80% 的 DVT 患者没有临床表现,但因其可并发远期下肢深静脉功能不全以及猝死率极高的肺栓塞,DVT 如未得到早期及时规范化的治疗,极易导致血栓后综合征(post-thrombotic syndrome, PTS),严重者会显著影响患者的生活质量甚至最终导致患者死亡。因此,临床医生对 DVT 的快速准确诊断和对 DVT 患者进行及时适当的治疗是非常重要的。

目前,诊断 DVT 的金标准是静脉造影。当 DVT 的诊断可疑时,此时应作静脉造影加以确诊,如 DVT 一旦漏诊,可导致肺栓塞而死亡。然而在临床实际工作中,因其价格昂贵、具有侵袭性,对人体有创伤,很少使用静脉造影检测。研究表明,D-二聚体浓度的检测是 DVT 筛查的一种有效手段^[5]。对所有怀疑 DVT 的患者均应进行 D-二聚体检测,用于初步排除 PE 或 DVT。D-二聚体小于 500 μg/L(ELISA 法)的阴性预测

值可达 95%^[6]。对于采用静脉造影检测证实为 DVT 的患者, 血浆 D-二聚体水平升高, 如果以 D-二聚体浓度高于 50 μg/L 为阳性结果, 那么 D-二聚体检查的敏感性和特异性分别为 95% 和 77%, 阴性预测值为 92%。因此, 对于疑似 DVT 的患者, 其 D-二聚体检测结果正常, 将有助于排除 DVT 的诊断^[7]。

D-二聚体检测虽然简单、快速、安全、经济、敏感度高, 但特异性低。汪波等^[8]通过实验表明 D-二聚体水平在 DVT 患者体内的增加是非特异性的, 其他疾病如恶性肿瘤、创伤、严重感染、肝脏疾病、大手术等也可以导致患者体内 D-二聚体浓度升高。尽管目前对于其升高的原因不是十分明确, 但它在提示有 VTE 生成的可能性方面具有一定的意义。Knowlson 等^[9]通过实验表明 D-二聚体水平与癌症患者的生存期之间存在负相关关系。对于那些年龄在 60 岁以上的且没有 VTE 的人来说, D-二聚体浓度一定程度的升高有提示他们患有癌症可能性的作用, 而且 D-二聚体的浓度与潜在肿瘤细胞的扩散程度之间呈高度相关。因此, D-二聚体检测有助于提高 DVT 的诊断。

3.2 PE PE 是由各种栓子(内源性或外源性)堵塞肺动脉而引起的以肺循环障碍和呼吸功能障碍为主要表现的临床和病理生理综合征。PE 患者的临床表现复杂多样且缺乏特异性, 常规检查很难获得有效的直接证据, 其确诊又需要特殊的检查技术, 使得该病的临床检出率偏低, 常常造成漏诊或误诊, 严重影响预后。因此, 早期正确诊断 PE 是临床医师需要特别关注的问题。

多年来, 在国内外临床对 PE 的诊断中, D-二聚体检测通常被最先用于患者 PE 的风险评估之中, 且被认为具有重要的临床价值。Corwin 等^[10]认为 D-二聚体在 PE 的诊断中具有很高的灵敏度(95%)和极佳的阴性预测值(99%)。Eng 等^[11]对 446 例接受计算机断层肺血管造影的患者进行检测, 结果证明应用 D-二聚体检测进行 PE 的筛查是恰当的, 临床医生对 D-二聚体检测的应用优先于对计算机断层肺血管造影检查的应用。目前, 虽然 D-二聚体检测不能用于单独诊断 PE, 但是其在 PE 的诊断和治疗中具有重要参考价值。对于临床怀疑是急性肺栓塞的患者, 虽然肺动脉造影是其诊断的金标准, 但是由于其检测费用较贵、复杂、有侵袭性从而限制了其在临床的广泛应用^[12]。同时对一些早期肺动脉栓塞的患者, 由于其临床表现不典型、复杂多样, 导致其漏诊率和误诊率增加。而检测血浆 D-二聚体水平, 方便快捷, 同时可以辅助诊断 PE。

国内研究认为 D-二聚体检测可作为首选筛选试验, 其阴性结果可 100% 排除急性 PE, 具有极佳的排除诊断价值^[13]。但在任何情况下 D-二聚体浓度测定值大于 500 μg/L 都不能作为急性肺栓塞的确诊依据, 应结合其他一些影像学检查加以辅助诊断^[14]。吕海权^[15]通过试验发现, 若将 D-二聚体检测与肺动脉氧分压差两项检测指标综合起来进行 PE 的早期筛选诊断实验, 则可大大降低 PE 的误诊率。但值得注意的是, D-二聚体的浓度会随着年龄的增高而呈现一定程度的上升趋势, 而其检测结果的特异性在可疑 PE 患者中会随着年龄增加而出现程度不等的降低^[2, 16]。有文献报道, 对于 80 岁以上的高龄患者 D-二聚体检测的特异性已低于 10%^[17]。

综上所述, 对于应用 D-二聚体检测结果已经能够明确排除 DVT 或 PE 的患者, 不需要再做进一步地检查, 这样可以避免应用静脉造影术等一系列创伤性的检查, 避免或减少给患者带来的不必要的伤害。D-二聚体检测结合临床表现可有效地排除 VTE, 已得到循证医学的证实^[18]。对于已确诊为 DVT

和 PE 的患者, 通过对体内 D-二聚体浓度的动态监测, 还可用于对血栓性疾病治疗效果的观察^[19]; 如经溶栓治疗后体内 D-二聚体浓度呈迅速下降, 提示治疗有效; 如经溶栓治疗后体内 D-二聚体浓度没有明显下降, 而呈持续升高或下降缓慢, 则提示溶栓治疗药物的用量不足或有其他原因存在。

目前, D-二聚体检测由于对 VTE 的诊断特异性不高, 主要是用于 DVT 和 PE 的筛查和排除。因此, D-二聚体检测存在一定的局限性。据文献报道, 引起静脉血栓栓塞发生的基础疾病如外科手术、创伤、肿瘤^[2]、妊娠^[2]和严重感染等多种疾病, 均可引起机体凝血状态、血液流变学改变, 进而导致机体血栓形成和纤溶功能紊乱, 表现血浆 D-二聚体浓度一定程度的变化^[20]。同时, D-二聚体浓度与血栓的大小和其活动度相关, 而且随着临床对抗凝药物的使用, 其敏感性逐渐降低, 此时检测 D-二聚体意义不大^[21-22]。有文献报道, 为了提高 D-二聚体检测对 VTE 诊断的特异性, 对怀疑患有 VTE 的老年患者, 应该使用年龄校正 D-二聚体临界值, 以提高诊断的准确性^[23]。因此, 对于 VTE 的诊断, 如何在不变 D-二聚体检测灵敏度的同时又进一步提高特异性, 还有待进一步研究。

参考文献

- [1] Tenna AMS, Kappadath S, Stansby G. Diagnostic tests and strategies in venous thromboembolism[J]. *Phlebology*, 2012, 27(2): 43-52.
- [2] Righini M, Perrier A, De Moerloose P. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later[J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(7): 1059-1071.
- [3] Dewhurst E, Cue S, Crawford E, et al. A retrospective study of canine D-dimer concentrations measured using an immunometric "Point-of-Care" test[J]. *J Small Anim Pract*, 2008, 49(7): 344-348.
- [4] Ho WK, Hankey GJ, Eikelboom JW. The incidence of venous thrombo-embolism: a prospective, community-based study in Perth, Western Australia[J]. *Med J Aust*, 2008, 189(3): 144-147.
- [5] Michiels JJ, Gadisseur A, Planken M, et al. Screening for deep vein thrombosis and pulmonary embolism in outpatients with suspected DVT or PE by the sequential use of clinical score: a sensitive quantitative D-dimer test and non-invasive diagnostic tools[J]. *Semin Vasc Med*, 2005, 5(3): 351-364.
- [6] 周玉杰, 杨士伟. 美国胸科医师协会第九版抗栓治疗及血栓预防指南静脉血栓栓塞性疾病最新进展[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2013, 5(1): 33-35.
- [7] 王玉琦, 叶建荣. 血管外科治疗学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 222-224.
- [8] 汪波, 徐向东, 刘敏, 等. D-二聚体的临床价值及其在深静脉血栓形成中临界值的确定[J/CD]. *中华普通外科学文献: 电子版*, 2011, 6(2): 128-132.
- [9] Knowlson L, Bacchu S, Paneesha S, et al. Elevated D-dimers are also a marker of underlying malignancy and increased mortality in the absence of venous thromboembolism[J]. *J Clin Pathol*, 2010, 63(9): 818-822.
- [10] Corwin MT, Donoboo JH, Partridge R, et al. Do emergency physicians use serum D-dimer effectively to determine the need for CT when evaluating patients for pulmonary embolism? Review of 5 344 consecutive patients[J]. *Am J Roentgenol*, 2009, 192(11): 1319-1323.
- [11] Eng CW, Wansaicheong G, Goh SK, et al. Exclusion of acute pul-

monary embolism; computed tomography pulmonary angiogram or D-dimer? [J]. Sing Med J, 2009, 50(3): 403-406.

[12] Nijkeuter M, Huisman MV. Diagnostic methods in pulmonary embolism[J]. Eur J Internal Med, 2005, 16(4): 247-256.

[13] 王榕生. 肺栓塞患者血浆 D-二聚体检测结果分析[J]. 中国实用医药, 2009, 4(2): 100-101.

[14] 栾耀芳. 血浆 D-二聚体检测方法及其临床应用[J]. 医学检验与临床, 2007, 18(1): 61-63.

[15] 吕海权. 肺泡-动脉氧分压差与 D-二聚体测定在急性肺栓塞早期诊断的临床应用[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2009, 23(6): 584-585.

[16] 胡云建, 陶凤荣, 王厚东, 等. D-二聚体测定在肺栓塞诊断中的应用价值[J]. 中华检验医学杂志, 2002, 25(2): 95-97.

[17] Righini M, Goehring C, Bounameaux H, et al. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism[J]. Am J Med, 2000, 109(5): 357-361.

[18] Cosmi B, Legnani C, Tosetto A. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism; the prolong II prospective study

[J]. Blood, 2010, 115(3): 481-488.

[19] 夏漩, 黄青春. D-二聚体的检测及临床应用[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 30(7): 908-910.

[20] Nijkeuter M, Kwakkel H, Sohne M. Clinically suspected acute recurrent pulmonary embolism; a diagnostic challenge[J]. Thromb Haemost, 2007, 97(6): 944-948.

[21] Tan M, Rooden CJ, Westerbeeck RE, et al. Diagnostic management of clinically suspected acute deep vein thrombosis [J]. Br J Haematol, 2009, 146(2): 357-360.

[22] Fraser JD, Anderson DR. Deep venous thrombosis; recent advances and optimal investigation with US[J]. Radiology, 1999, 211(1): 20-24.

[23] Henrike J, Geersing GJ, Koek HL, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism; systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2013, 346(23): f2492.

(收稿日期: 2014-02-21)

• 综 述 •

降钙素原在临床感染中的应用价值

邱 渊, 姚曼红 综述, 朱良苗[△] 审校

(重庆市开县人民医院检验科, 重庆 405400)

关键词: 降钙素原; 感染; 综述

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 13. 041

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)13-1760-02

降钙素原(procalcitonin, PCT)来自定位于第 11 号染色体上(11p15, 4)的单拷贝基因, 该基因由 2 800 个碱基对组成, 含 6 个外显子和 5 个内含子。转录后在甲状腺滤泡旁细胞粗面内质网内翻译成 PCT 前体(包括 N 端 84 个氨基酸、活性降钙素和降钙蛋白三部分)。然后在内源多肽酶的作用下生成 PCT, 最后由细胞内特殊蛋白酶分解形成血清降钙素^[1]。在人体中, PCT 最初在肝脏中被发现。随着研究的深入, 在其他脏器中也被发现。在正常生理情况下, PCT 是由甲状旁腺 C 细胞内合成分泌的, 而在甲状腺切除术、甲状腺肿瘤等患者中, PCT 存在异位分泌的现象。此外, 在炎症发生时, 肝脏、中性粒细胞和巨噬细胞可大量释放 PCT^[2]。

目前对体外检测 PCT 的实验室方法主要有 3 种: (1) 双抗体夹心免疫化学发光法, 该方法的最低检出限为 0. 02 ng/mL、检测时间短, 检测结果不受黄疸、溶血、脂血和生物素等影响, 灵敏度高、特异性强, 能快速反映检测结果。(2) 放射免疫法, 该方法检测灵敏度约为 4. 0 ng/mL, 所需检测时间较长, 放射性元素的污染均限制了此方法的推广及应用。(3) 胶体金法, 该检测方法不依赖任何仪器, 便于快速诊断, 灵敏度可达 90%~92%, 特异性达 90%~98%, 是一种半定量、定量检测。现临床对于 PCT 的检测主要以化学发光法为主, 用于指导细菌感染性疾病的诊断与抗菌药物的合理使用^[3]。

1 PCT 在感染性炎症中的诊断价值

PCT 的释放是炎症反应过程的一个重要环节。在细菌引起的全身性炎症反应时, 血清 PCT 浓度会出现明显增高, 这主要是由细菌内毒素诱导刺激产生的, 健康人体静脉注射小剂量

的内毒素后 2 h 可以检测到 PCT 浓度, 3~4 h 迅速升高, 至 24 h 达到峰值。而非细菌感染(病毒感染、自身免疫性疾病等炎症反应)和过敏反应时 PCT 水平不增高, 仅维持低浓度水平。如在儿童发热性疾病中, 细菌感染的患儿体内 PCT 含量明显高于非细菌性感染的患儿, 当 PCT 值高于 2 μg/L(化学发光法)时则应考虑为较严重的细菌感染^[4]。

1.1 PCT 是细菌性疾病鉴别诊断的重要指标 在肺炎患者的诊断中, 患者若预先存在的肺实质病变, 或处于病毒综合征的急性发作期时, 由于症状重叠, 可能会影响到临床医生对肺炎的判断, 若误诊可能导致延迟或错误治疗, 导致不良后果的增加。而 PCT 作为细菌感染的一个特殊标记物, 当细菌感染时 PCT 会明显增高, 而病毒感染则正常^[5]。因而可筛查和区分病毒性肺炎或细菌性早期感染, 提高临床医生对肺部疾病的诊疗能力。

1.2 PCT 是临床病情变化的重要监控指标 大量研究资料表明, 细菌感染性疾病的发展与血液中 PCT 的浓度呈正相关, 即随着感染的严重程度, PCT 呈现出由低到高的浓度变化。例如在肺炎、慢性阻塞性肺部疾病(COPD)等容易引发继发感染的疾病治疗期间, PCT 随着病情变化而出现水平波动, 现已作为一个指向性指标监测病情的变化及预后情况^[4]。另外, 在严重创伤患者治疗期间血浆 PCT 浓度的再增高预示着可能并发脓毒症。因此, 早期监测 PCT 指标有助于对感染性疾病病情的了解和判断。

1.3 PCT 是全身炎症反应综合征的早期诊断指标 PCT 可实时跟踪机体感染情况, 全身炎症反应综合征(SIRS)在发生