血浆 D- 二聚体及纤维蛋白 (原) 降解产物检测的临床意义

元淑巧[1]，杨银芳[1]，胥敏敏[1]，李燕平[1]，张立文[2]
[1] 兰州大学第一医院 检验科，甘肃兰州 730000；[2] 解放军总医院 临检科，北京 100853

摘要：目的 探讨血浆 D– 二聚体和纤维蛋白 (原) 降解产物在临床不同血栓性疾病的诊断、疗效观察和预后判断中的应用价值。**方法** 选取 2013 年 6 – 11 月兰州大学第一医院住院病人 257 例作为疾病组，健康对照组 34 例，用酶联免疫荧光法、胶乳免疫比浊法对不同疾病患者的血浆 D– 二聚体和纤维蛋白 (原) 降解产物进行检测。**结果** 过敏性紫癜、脑梗死、肝硬化、原发性肝癌、急性粒细胞白血病、肺栓塞、静脉血栓形成等疾病患者血浆 D– 二聚体和纤维蛋白 (原) 降解产物增高，与健康对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论** D– 二聚体、纤维蛋白 (原) 降解产物检测有助于临床对患者高凝和纤溶状态的判断与治疗。

关键词： D– 二聚体；纤维蛋白 (原) 降解产物；血栓性疾病
中图分类号： R 446.11 **文献标志码：** A **文章编号：** 2095–5227(2014)09–0896–03 **DOI：** 10.3969/j.issn.2095–5227.2014.09.006
网络出版时间： 2014–05–12 17:33 **网络出版地址：** http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20140512.1733.003.html

Detection of plasma D-dimer and fibrin/fibrinogen degradation products and its clinical significance

YUAN Shu-qiao[1], YANG Yin-fang[1], XU Min-min[1], LI Yan-ping[1], ZHANG Li-wen[2]
[1]Department of Clinical Laboratory, Lanzhou University No.1 Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; [2]Department of Laboratory Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China
The first author: YUAN Shu-qiao. Email: yuanyuanz121@126.com

Abstract: Objective To study the detection of plasma D-dimer and fibrin/fibrinogen degradation products in diagnosis, treatment and prognosis of thrombotic diseases. **Methods** Two hundred and fifty-seven patients admitted to Lanzhou University No.1 Hospital from June 2013 to November 2013 served as a thrombotic disease group and 34 healthy subjects served as a control group in this study. Their plasma D-dimer and fibrin/fibrinogen degradation products were detected by ELISA and latex immune turbidimetric method, respectively. **Results** The plasma level of D-dimer and fibrin/fibrinogen degradation products was significantly higher in patients with allergic purpura, ischemic stroke, liver cirrhosis and primary liver cancer, acute myelocytic leukemia, pulmonary embolism and venous thrombosis than in healthy controls (DD: 0.28 ± 0.12 μg /ml, FDPs: 1.87 ± 1.17 μg /ml, $P < 0.01$). **Conclusion** Detection of plasma D-dimer and fibrin/fibrinogen degradation products contribute to the diagnosis and treatment of thrombotic diseases.
Key words: D-dimer; fibrin/fibrinogen degradation products; thrombotic disease

D– 二聚体 (D–dimer，DD) 是交联纤维蛋白经纤溶酶水解作用所产生的一种特异性纤维蛋白降解产物 [1–3]。正常人血液中此特异性的终末产物水平低，机体内一旦有血栓形成，纤维蛋白溶解系统就会被激活，溶解血栓，发生继发性纤溶 [4–6]。大量研究表明 D– 二聚体是表征机体内存在继发性纤溶的一项特异性指标。血浆中 D– 二聚体水平的增高表明机体内存在着继发性纤溶过程，且其活性增强，标志着机体内凝血系统和纤溶系统的双重激活，是血栓已被溶解的直接证据。

为了探讨 D– 二聚体、纤维蛋白 (原) 降解产物 (fibrin/fibrinogen degradation products，FDPs) 在血栓性疾病的诊断、疗效观察和预后判断中的应用价值，我们检测了 257 例不同血栓性疾病患者的血浆 D– 二聚体和 FDPs 的含量，观察不同血栓性疾病患者纤维蛋白降解产物的浓度变化，分析其临床意义。

资料和方法

1 资料 选择 2013 年 6 – 11 月兰州大学第一医院住院病人 257 例作为疾病组，其中过敏性紫癜 44 例，脑梗死 38 例，肝硬化 36 例，原发性肝癌 37 例，急性粒细胞白血病 36 例，肺栓塞 26 例，静脉血栓形成 40 例，排除妊娠女性，以上病例均为我院各科确诊病例。健康对照组 34 例，均为我院健康体检者。

2 检测方法 研究对象禁食 12 h，24 h 内避免剧烈运动，抽取静脉血 3 ml，3 000 r/min 离心 10 min，分离血浆在 –20℃保存待用。D– 二聚体的检测使用 VIDAS 试剂盒，采用酶联免疫夹心两步法和荧光检测。FDPs 的检测使用 ACL TOP 分析仪，胶乳

收稿日期： 2014–03–07
作者简介： 元淑巧，女，本科，主管技师。专业方向：医学检验。Email: yuanyuanz121@126.com

免疫比浊法，二者的检测均按试剂盒说明书要求操作。本实验中 D- 二聚体和 FDPs 的检测均为定量检测，本实验所测方法的参考范围分别为：D- 二聚体为 0 ~ 0.5 μg/ml，FDPs 为 0 ~ 5 μg/ml。检测 257 例不同血栓性疾病患者的血浆 D- 二聚体和 FDPs 的含量。

3 研究方法　收集整理所有纳入病例的临床资料如病史、体格检查、实验室及影像学检查等，按疾病分组，进行 D- 二聚体和 FDPs 的比较。

4 统计学处理　所有数据使用 SPSS19.0 统计学软件进行处理，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，非正态分布以中位数表示，组间比较采用 χ^2 检验，$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1 一般资料　对照组与疾病组性别、年龄差异无统计学意义。见表 1。

2 疾病组与对照组 D- 二聚体与纤维蛋白降解产物浓度比较　D- 二聚体、FDPs 的浓度疾病组高于对照组 ($P < 0.05$)。其中脑梗死组、急性白血病组及静脉血栓组又高于其他疾病组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1　疾病组与对照组性别年龄列表

Tab. 1　Age and sex of thrombotic disease group and control group

Group	Sex (M/F, n)	Age (yrs, $\bar{x} \pm s$)
Healthy (n=34)	18/16	45.3 ± 11.3
Allergic purpura (n=44)	23/21	35.6 ± 15.7
Cerebral infarction (n=38)	20/18	55.6 ± 12.5
Cirrhosis (n=36)	20/16	44.6 ± 18.4
Primary hepatic cancer (n=37)	19/18	49.6 ± 13.7
Acute myeloid leukemia (n=36)	18/18	38.4 ± 10.8
Pulmonary embolism (n=26)	14/12	57.5 ± 13.4
Venous thrombosis (n=40)	21/19	54.7 ± 14.1

表 2　不同血栓性疾病血浆 DD、FDPs 浓度比较

Tab. 2　Plasma levels of DD and FDPs in thrombotic disease group ($\bar{x} \pm s$, *Md*, μg/ml)

Group	DD	FDPs
Healthy (n=34)	0.28 ± 0.12	1.87 ± 1.17
Allergic purpura (n=44)	2.41 ± 2.67	8.76 ± 8.38
Cerebral infarction (n=38)	4.13(3.5,5.7)	18.24(14.3,35.4)
Cirrhosis (n=36)	2.49 ± 1.89	17.38 ± 23.17
Primary hepatic cancer (n=37)	1.65 ± 1.72	9.00 ± 4.51
Acute myeloid leukemia (n=36)	4.74(2.6,7.8)	25.66(10.3,37.3)
Pulmonary embolism (n=26)	3.27 ± 2.77	14.93 ± 8.30
Venous thrombosis (n=40)	5.50(3.2,7.4)	19.49(10.3,39.4)
χ^2	72.66	56.87
P	< 0.001	< 0.001

3 不同疾病组 D- 二聚体与纤维蛋白降解产物增高的阳性率比较　肝硬化组、肺静脉栓塞组及肺静脉栓塞组中二者的阳性率较高，说明患者存在高凝状态发生栓塞的概率增高。见表 3。

表 3　不同血栓性疾病组异常增高 DD、FDPs 阳性率比较

Tab. 3　Abnormal plasma levels of DD and FDPs in thrombotic disease group (n,%)

Group	DD (> 0.5 μg/ml)	FDPs (> 5 μg/ml)
Healthy (n=34)	0	0
Allergic purpura (n=44)	30(68.2)	23(52.3)
Cerebral infarction (n=38)	27(71.1)	21(55.3)
Cirrhosis (n=36)	32(88.9)	28(77.8)
Primary hepatic cancer (n=37)	28(75.7)	18(48.7)
Acute myeloid leukemia (n=36)	20(55.6)	16(44.4)
Pulmonary embolism (n=26)	23(88.5)	17(65.4)
Venous thrombosis (n=40)	38(95.0)	26(65.0)
χ^2	101.7	52.0
P	< 0.001	< 0.001

讨　论

FDPs 是反映体内纤溶亢进的综合指标，在原发性纤溶及继发性纤溶时其含量均增高。原发性纤溶亢进时，FDPs 含量明显增高；高凝状态、肺栓塞、静脉血栓形成、溶栓治疗等所致的继发性纤溶亢进，FDPs 含量亦增高 [7-9]。从本文所观察的各种疾病的发病机制来看，均存在不同程度的凝血和抗凝血系统功能的异常。本文研究结果 D- 二聚体阳性率高于 FDPs，说明继发性纤溶占优势。

本文结果表明，在高凝状态、继发性纤溶及血栓性疾病 (如过敏性紫癜、脑梗死、肝硬化、原发性肝癌、急性粒细胞白血病、肺栓塞、静脉血栓形成等)，D- 二聚体、FDPs 含量呈现不同程度增高。过敏性紫癜患者 D- 二聚体、FDPs 含量增高提示患者发病期处于高凝状态，这与微血管内皮损伤、释放大量的组织因子，激活外源性凝血途径有关 [10-11]。因此在过敏性紫癜发生过程中，通过检测患者血浆中的 D- 二聚体和 FDPs 浓度，可以帮助临床医生判断患者体内高凝状态的程度和纤溶活性的变化水平。脑梗死患者血浆 D- 二聚体和 FDPs 水平显著升高，提示脑梗死患者体内存在凝血活性增强或继发性纤溶亢进。此时临床医生可结合临床资料及对患者血浆中 D- 二聚体、FDPs 含量的检测，辅助诊断脑梗死。同时，对此二者的检测也有助于对脑梗死疗效进行评估，了解其临床治疗效果。在本文的检测结果中，脑梗死 D- 二聚体的阳性率高于 FDPs，提示在高凝状态、血

栓形成、继发性纤溶亢进及血栓溶解时，对血浆中 D- 二聚体浓度进行检测，可更好地对脑梗死发生进行诊断。

本文结果表明，对血浆 D- 二聚体和 FDPs 可作为肝病 (肝硬化、原发性肝癌) 严重程度的有效判断指标，对肝病患者病情的诊断和预后判断也有重要的指导价值。肝硬化患者血浆 D- 二聚体含量的高低可能是一种隐匿性的弥散性血管内凝血过程 [12]。其发生机制为在病情发生、发展过程中，肝硬化患者的肝实质细胞不断发生坏死和再生，体内存在病毒和 (或) 抗体复合物极易导致血管内皮受损，从而造成体内纤溶抑制活性过低、对纤溶酶类激活物清除障碍、多种凝血因子的合成减少及 D- 二聚体含量增高。凝血因子异常在肝硬化进展时会导致高凝状态出现，若同时合并败血症、创伤，会导致血栓形成，从而导致继发性纤溶的发生。研究表明 D- 二聚体、FDPs 阳性结果可以出现在肝硬化患者中，这与肝在血液凝固、纤维蛋白溶解过程中所起的作用有关。急性粒细胞白血病尤其是急性早幼粒细胞白血病 (M3) 易并发 DIC，临床出现多项出凝血指标异常。发病早期 D- 二聚体和 FDPs 均显著增高，缓解期血浆 D- 二聚体水平下降，表明动态观察 D- 二聚体含量变化有助于对急性粒细胞白血病病情和疗效进行判断。目前认为，肺栓塞的发病机制与静脉血栓类似，都存在先天性抗凝或纤溶异常，在此基础上合并有肿瘤、妊娠、血液病等病理生理改变而造成的。肺栓塞、静脉血栓形成时，血浆 D- 二聚体显著升高 [13]。同时，本文结果也表明很多疾病都可以引起 D- 二聚体、FDPs 含量的升高，此外，肝素、类风湿因子、异常纤维蛋白原血症等可使 FDPs 假阳性增高，因此FDPs特异性不高，故而D-二聚体、FDPs 检测对肺栓塞、静脉血栓形成等血栓性疾病特异性不够强，阳性的结果意义不大。因此，目前临床上通常是将 D- 二聚体含量超过一定的临界值作为某些疾病的排除检测指标，而非诊断指标。研究表明影响机体内 D- 二聚体、FDPs 水平的因素诸多，故而对其检测结果的分析应结合临床资料、影像学等检测手段综合分析，提高其检测的灵敏度和特异性，更好地为临床疾病诊断提供可靠有效的诊断依据和信息 [14-15]。

综上所述，D- 二聚体和 FDPs 是反映血栓继发性纤溶的敏感指标，测定二者的血浆水平有助于判断凝血、纤溶系统的活动状态。同时，D- 二聚体和 FDPs 这两个参数检测简便、快捷，目前已广泛用于临床疾病的诊断。二者的联合检测对疾病的诊断价值较单独检测更大，故而临床通常采用联合检测。

参考文献

1 Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with Cancer : results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study [J] . J Clin Oncol, 2009, 27 (25) : 4124-4129.

2 许文荣，王建中. 临床血液学检验 [M] . 5 版. 北京 : 人民卫生出版社，2012 : 358-379.

3 Kline JA, Hogg MM, Courtney DM, et al. D-dimer threshold increase with pretest probability unlikely for pulmonary embolism to decrease unnecessary computerized tomographic pulmonary angiography [J] . J Thromb Haemost, 2012, 10 (4) : 572-581.

4 李晓斐. 乙型肝炎及肝硬化患者血浆纤维蛋白产物和 D- 二聚体检测的临床意义 [J] . 国际检验医学杂志，2011，32 (8) : 853-854.

5 朱东，朱强，钟智强. 血浆 D- 二聚体与纤维蛋白原在肝硬化患者中的表达 [J] . 中国卫生检验杂志，2009，19 (1) : 153-154.

6 Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism : the ADJUST-PE study [J] . JAMA, 2014, 311 (11) : 1117-1124.

7 Novielli N, Sutton AJ, Cooper NJ. Meta-analysis of the accuracy of two diagnostic tests used in combination : application to the ddimer test and the wells score for the diagnosis of deep vein thrombosis [J] . Value Health, 2013, 16 (4) : 619-628.

8 Andro M, Righini M, Le Gal G. Adapting the D-dimer cutoff for thrombosis detection in elderly outpatients [J] . Expert Rev Cardiovasc Ther, 2013, 11 (6) : 751-759.

9 Schouten HJ, 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 : f2492.

10 Stang LJ. D-dimer and fibrinogen/fibrin degradation products [J] . Methods Mol Biol, 2013, 992 : 415-427.

11 Marcucci M, Smith CT, Douketis JD, et al. Patient-level compared with study-level meta-analyses demonstrate consistency of D-dimer as predictor of venous thromboembolic recurrences [J] . J Clin Epidemiol, 2013, 66 (4) : 415-425.

12 Haas FJ, Schutgens RE, Biesma DH, et al. Diagnostic possibilities of specific fibrin (ogen) degradation products in relation to venous thromboembolism [J] . Blood Coagul Fibrinolysis, 2013, 24 (3) : 297-304.

13 Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care : prospective cohort study [J] . BMJ, 2012, 345 : e6564.

14 Snijders D, Schoorl M, Schoorl M, et al. D-dimer levels in assessing severity and clinical outcome in patients with community-acquired pneumonia. A secondary analysis of a randomised clinical trial [J] . Eur J Intern Med, 2012, 23 (5) : 436-441.

15 Komurcuoglu B, Ulusoy S, Gayaf M, et al. Prognostic value of plasma D-dimer levels in lung carcinoma [J] . Tumori, 2012, 97 (6) : 743-748.