DOI:10.16016/j.1000-5404.201512009

D-二聚体和纤维蛋白原联合检测在下肢深静脉血栓诊断中的应用价值

丁 萌[1],张青云[2],景 阳[2],陈向华[1],耿学丽[1],谢守军[1],张秀琴[1],杨 植[2] (067000 河北承德,承德医学院附属医院:检验科[1],血管外科[2])

[摘要] **目的** 探讨联合检测 D-二聚体(D-dimer,DD)和纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)在下肢深静脉血栓形成(deep venous thrombosis,DVT)诊断中的应用价值。**方法** 选取 2013 年 1 月至 2014 年 9 月承德医学院附属医院血管外科收治的 DVT 患者 50 例为 DVT 组,其中男性 28 例,女性 22 例,年龄(45.6±5.2)岁。选取我科同期收治的非血栓性疾病患者 50 例为非血栓性疾病对照组,其中男性 25 例,女性 25 例,年龄(47.5±2.3)岁,包括下肢大隐静脉曲张 18 例、下肢动脉硬化闭塞症 22 例、颈动脉狭窄 5 例、腹主动脉瘤 2 例、主动脉夹层 3 例。选取我院体检中心健康体检者 40 例为正常对照组,其中男性 19 例,女性 21 例,年龄(46.7±3.9)岁。检测 3 组 DD 及 FIB 的血清浓度。**结果** 3 组 DD 和 FIB 的血清浓度分别为 DVT 组(0.91±0.26)mg/L 和(5.18±0.09)g/L,非血栓性疾病对照组(0.54±0.06)mg/L 和(4.57±0.69)g/L,正常对照组(0.29±0.09)mg/L 和(2.71±0.29)g/L。DVT 组 DD 和 FIB 的血清浓度均显著高于非血栓性疾病对照组和正常对照组($P<0.05$)。DD 诊断 DVT 的敏感性与特异性分别为 90.00% 和 74.44%,阳性预测值与阴性预测值分别为 65.67% 和 91.78%;FIB 诊断 DVT 的敏感性与特异性分别为 74.00% 和 76.67%,阳性预测值与阴性预测值分别为 63.79% 和 84.15%;DD 和 FIB 联合检测诊断 DVT 的敏感性与特异性分别为 92.00% 和 73.33%,阳性预测值与阴性预测值分别为 65.71% 和 94.29%。**结论** 联合检测血清 DD 和 FIB 的水平能够提高 DVT 早期诊断的阳性检出率并且降低其漏诊率,具有重要的临床价值。

[关键词] 下肢深静脉血栓;D-二聚体;纤维蛋白原

[中图法分类号] R323.72;R446.112;R543.604

[文献标志码] A

Application value of combined detection of D-dimer and fibrinogen in diagnosis of deep venous thrombosis

Ding Meng[1], Zhang Qingyun[2], Jing Yang[2], Chen Xianghua[1], Geng Xueli[1], Xie Shoujun[1], Zhang Xiuqin[1], Yang Zhi[2] ([1]Department of Clinical Laboratory, [2]Department of Vascular Surgery, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei Province, 067000, China)

[**Abstract**] **Objective** To explore the application value of combined detection of D-dimer (DD) and fibrinogen (FIB) in the diagnosis of deep venous thrombosis (DVT). **Methods** The study included 3 groups: a DVT group, a non-thrombotic disease control group and a normal control group. The DVT group consisted of 50 patients with the mean age of 45.6±5.2 years, who were diagnosed with DVT (28 males and 22 females) and admitted to the vascular surgery department of affiliated hospital of Chengde medical college from January 2013 to September 2014. The non-thrombotic disease control group consisted of 50 patients with the mean age of 47.5±2.3 years, who were documented with non-thrombotic disease (25 males and 25 females) and admitted to the department during the same period, and there were 18 cases of great saphenous varicose veins of lower limb, 22 cases of lower extremity atherosclerotic occlusive disease, 5 cases of carotid artery stenosis, 2 cases of abdominal aortic aneurysm and 3 cases of aortic dissection. The normal control

[通信作者] 张青云,E-mail:11153846@qq.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160601.0839.001.html(2016-06-01)

group consisted of 40 healthy people with the mean age of (46.7 ± 3.9) years old, who were checked-up in our hospital (19 males and 21 females). The serum concentrations of DD and FIB were tested. **Results** The serum concentrations of DD and FIB were 0.91 ± 0.26 and 5.18 ± 0.09 g/L in the DVT group, 0.54 ± 0.06 and 4.57 ± 0.69 g/L in the non-thrombotic disease control group, and 0.29 ± 0.09 and 2.71 ± 0.29 g/L in the normal control group, respectively. The levels of DD and FIB in the DVT group were significantly higher than those of the other groups ($P < 0.05$). The diagnostic sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of DD for DVT were 90.00%, 74.44%, 65.67% and 91.78%, respectively. The corresponding values of FIB for DVT were 74.00%, 76.67%, 63.79% and 84.15%, respectively. Furthermore, the corresponding values of combined detection of DD and FIB for DVT were 92.00%, 73.33%, 65.71% and 94.29%, respectively. **Conclusion** Combined detection of serum DD and FIB levels has an important clinical value. It can improve the positive detection rate and decrease the missed diagnosis in the early diagnosis of DVT.

[**Key words**] deep venous thrombosis; D-dimer; fibrinogen

Corresponding author: Zhang Qingyun, E-mail: 11153846@qq.com

下肢深静脉血栓(deep venous thrombosis,DVT)是指各种原因导致的深静脉管腔内血液的超正常凝集,引起静脉血液的循环障碍。DVT 在我国的发生率较高,早期血栓脱落形成的肺栓塞(pulmonary thromboembolism,PE)占人类死亡原因的第 3 位[1],危及患者生命。后期的深静脉血栓形成后综合征(post-thrombotic syndrome,PTS)亦严重影响患者生活质量。因此,DVT 的早期诊断和及时治疗显得尤为重要。血浆 D-二聚体(D-dimer,DD)和纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)是临床上常用的快速检测机体凝血和纤维溶解功能的指标,其水平的升高对于血栓形成的诊断有重要的临床价值[2]。本研究联合检测急性 DVT 患者血清中 DD 和 FIB 的浓度,探讨其在急性 DVT 诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月至 2014 年 9 月承德医学院附属医院血管外科收治的 DVT 患者 50 例为 DVT 组,其中男性 28 例,女性 22 例,年龄(45.6 ± 5.2)岁。患者入院前均没有进行抗凝或溶栓治疗,发病时间≤7 d。入院后均经彩色多普勒超声仪检查或静脉造影检查,明确为原发单侧下肢 DVT,无肝肾功能障碍、无心脑血管等相应疾病。选取我科同期收治的非血栓性疾病患者 50 例为非血栓性疾病对照组,其中男性 25 例,女性 25 例,年龄(47.5 ± 2.3)岁。包括下肢大隐静脉曲张 18 例、下肢动脉硬化闭塞症 22 例、颈动脉狭窄 5 例、腹主动脉瘤 2 例、主动脉夹层 3 例,均符合相应疾病诊断标准。选取我院体检中心的健康体检者 40 例为正常对照组,其中男性 19 例,女性 21 例,年龄(46.7 ± 3.9)岁。3 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 标本采集与检测

研究对象均于晨起空腹状态下抽取静脉血测定。3.2% 柠檬酸钠对静脉血按 1∶9 进行抗凝处理,3 500 r/min 离心 15 min,取上层乏血小板血浆进行测定。分别采用免疫比浊法(Sysmex CA-8000 全自动凝血分析仪)检测血浆 DD 浓度,CA-1500 型全自动血凝分析仪测定 FIB 含量。

1.3 检测指标评价方法

将两项指标所测得的结果进行比较,观察其在 DVT 患者血清中浓度的变化;比较并评价单独、联合检测两项指标在 DVT 患者诊断中的阳性检出率(敏感性)、特异性、阳性和阴性预测值。其中,血浆 DD 正常参考值 < 0.5 mg/L,FIB 正常参考值 2.0 ~ 4.0 g/ L。DD > 0.5 mg/L 为阳性,FIB > 4.0 g/L 为阳性。联合检测结果中,DD 与 FIB 中有任一项为阳性,即判为阳性;敏感性 = a/a + c,特异性 = d/d + b,阳性预测值 = a/a + b,阴性预测值 = d/d + c,a 为 DVT 组阳性例数,b 为非血栓性疾病组 + 正常对照组阳性例数,c 为 DVT 组阴性例数,d 为非血栓性疾病对照组 + 正常对照组阴性例数。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用 t 检验,计数资料选择 χ^2 检验,两组间比较采用四格表法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 DD 与 FIB 的浓度检测结果比较

DVT 组患者血清 DD 的浓度与非血栓性疾病对照

组及正常对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),非血栓性疾病对照组患者 DD 的浓度与正常对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。DVT 组患者血清 FIB 的浓度与正常对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),与非血栓性疾病对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$);非血栓性疾病组患者 FIB 的浓度与正常对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组患者血清 DD 与 FIB 浓度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	DD(mg/L)	FIB(g/L)
DVT 组	50	0.91 ± 0.26^{ab}	5.18 ± 0.09^{a}
非血栓性疾病对照组	50	0.54 ± 0.06^{a}	4.57 ± 0.69^{a}
正常对照组	40	0.29 ± 0.09	2.71 ± 0.29

a:$P<0.05$,与正常对照组比较;b:$P<0.05$,与非血栓性疾病对照组比较

2.2 3 组血清 DD 与 FIB 的单独及联合检测的阳性检出率比较

DVT 组 DD 与 FIB 的单独及联合检测阳性检出率均明显高于非血栓性疾病对照组与正常对照组,差异有统计学意义($P<0.01$,表 2)。

表 2 3 组患者血清 DD 与 FIB 阳性检出率比较[例(%)]

组别	n	DD	FIB	DD 与 FIB 联合
DVT 组	50	44(90.0)	37(74.0)	46(92.0)
非血栓性疾病对照组	50	$23(46.0)^{a}$	$21(42.0)^{a}$	$24(48.0)^{a}$
正常对照组	40	0	0	0

a:$P<0.01$,与 DVT 组比较

2.3 单独及联合检测 DD 和 FIB 的 DVT 相关诊断评价指标比较

单独检测 DD 对 DVT 诊断的阴性预测值低于 DD 和 FIB 二者联合检测的结果,差异有统计学意义($P<0.05$);单独检测 FIB 对 DVT 诊断的敏感性和阴性预测值均显著低于 DD 和 FIB 二者联合检测结果,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 3。

表 3 单独及联合检测 DD 和 FIB 的 DVT 相关诊断评价指标比较(%)

项目	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
DD	90.00	74.44	65.67	91.78^{a}
FIB	74.00^{b}	76.67	63.79	84.15^{b}
DD 联合 FIB	92.00	73.33	65.71	94.29

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与 DD 联合 FIB 检测比较

3 讨论

DVT 是临床常见的外周静脉血管疾病之一,常见于老年患者、心血管疾病患者、下肢创伤及腹盆腔等手术后。据文献报道,相当一部分患者起病隐匿,50% ~ 80% 无明显临床症状或被原发疾病症状所掩盖,且相关辅助检查又存在一定的假阳性和假阴性,这些都给 DVT 的早期诊断带来了一定的难度,导致诊断及治疗的延误,甚至发生严重的后果。可见,DVT 的早期诊断和及时治疗是降低患者并发症发生的关键[3-4]。

近年来,DD 的检测在排除 DVT 和 PE 方面已经得到广泛的认可及应用[5-6]。DD 是交联纤维蛋白的特异性降解产物,其在血浆中含量的升高可提示继发性纤溶活性增强和高凝状态,是判断血栓形成的重要指标之一[7-8]。Bakhshi 等[9-10]等报道 DVT 和 PE 患者 DD 的浓度均可超过 1 000 μg/mL。目前,国内外对于可疑的中危 DVT 患者,其应用 DD 排除 DVT 诊断的数值标准大多界定为 DD < 0.5 mg/L,对于超过临界值较高 DVT 患者,DD 的含量变化往往与血栓形成的体积成正相关,并可为患者的预后提供帮助[11]。然而,临床上引起 DD 升高的疾病不仅仅为静脉血栓性疾病,其他如冠心病,动脉硬化疾病等亦可引起 DD 的升高,单纯检测发现 DD 的升高不能做出肯定有血栓存在的判断,故其阳性结果意义不大[12]。同时,健康人血液中通常不含 DD,故相比 DD 的阴性预测值的价值更高[13]。本研究中我们选择 DD > 0.5 mg/L 作为判断的临界值,结果显示,DVT 组患者血清 DD 的浓度与其他两个对照组比较升高明显。同时,DD 在 DVT 诊断中的敏感性与阴性预测值均较高,与其他两个对照组比较差异均有统计学意义。本研究也发现,非血栓性疾病对照组患者 DD 的浓度与正常对照组比较亦存在差异,可能与我们选择的病例存在部分动脉硬化、动脉瘤等疾病有关。而本研究中 6 例 DD 浓度 <0.5 mg/L 的阴性患者 FIB 检出为阳性并证实确实存在 DVT。可见,DD 阴性亦不能完全排除 DVT 可能,其阴性可能提示血栓活动性小或者活动期已过,但不代表病程的结束。我们在临床上不能单独凭借 DD 所测数值的大小来判断患者是否有 DVT 的存在,还要结合相应病史查体及其他实验室指标及影像学检查来综合判断以防止漏诊。

FIB 是由肝脏合成的具有凝血功能的蛋白质,在机体受损时,可通过与血小板作用使患者的血浆和全血黏度增加,加速血栓形成并导致继发性纤维溶解功能亢进,DD 生成增加[14-15]。文献[16]报道,当血浆 FIB 升高时,静脉血栓性疾病的危险性增加 4 倍,且其复发的危险性增加 1.7 倍。另有研究表明,增高的 FIB 是预示血栓形成的一项危险因子,容易引起栓塞

发生[17]。本研究界定 FIB >4.0 g/L 为阳性。结果显示:DVT 组患者 FIB 的血清浓度和阳性检出率均显著高于正常对照组。可见,FIB 显著升高是血栓形成的危险因子,FIB 数值的升高及阳性检出率对高危可疑 DVT 患者的诊断有临床指导意义,可为 DVT 患者的早期诊断筛查提供一定的参考依据,但影响凝血功能的疾病如弥散性血管内凝血也同样会引起 FIB 的升高,因此,我们亦不能单独将血清所测的 FIB 数值及其阳性检出率作为 DVT 的绝对筛查及诊断评价指标。

本研究采用联合检测 DD 与 FIB 的方法,发现 DVT 组 DD 与 FIB 的联合检测对 DVT 诊断的阳性检出率及阴性预测值均高于二者单独检测时水平。可见,DD 与 FIB 的联合检测是非常重要的实验室指标,能够弥补单独检测 DD 与 FIB 的缺点,提高 DVT 的总体阳性检出率,降低其漏诊率。同时,对于其他如同型半胱氨酸、C-反应蛋白等 DVT 相关检验指标临床意义的探讨,我们将在后续的研究进行。

总之,DD 与 FIB 的实验室检测手段在 DVT 早期诊断中起重要作用,将联合检测 DD 和 FIB 的浓度作为 DVT 患者的首选筛查指标对 DVT 的早期诊断具有一定的临床指导价值。

参考文献:

[1] 吴华, 龙峥嵘, 彭咏麟, 等. 肺栓塞患者血清同型半胱氨酸和超敏 C 反应蛋白检测的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(2): 151 - 152. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.02.010

[2] Lee Y K, Choi Y H, Ha Y C, *et al*. Does venous thromboembolism affect rehabilitation after hip fracture surgery? [J]. Yonsei Med J, 2013, 54(4): 1015 - 1019. DOI: 10.3349/ymj.2013.54.4.1015

[3] 周胜虎, 甄平, 郑宁刚, 等. 全髋关节置换术后血浆 D-二聚体及纤维蛋白降解产物浓度变化特点的临床意义[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(23): 10535 - 10539. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.23.035

[4] 李翠红, 彭静, 谭彬彬, 等. 神经外科重症监护病房中心静脉置管相关性深静脉血栓 54 例分析[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(1): 84 - 86. DOI: 10.16016/j.1000-5404.2014.01.007

[5] Keller K, Beule J, Schulz A, *et al*. D-dimer for risk stratification in haemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism [J]. Adv Med Sci, 2015,60(2): 204 - 210. DOI: 10.1016/j.advms.2015.02.005

[6] 孙聪, 常永梅, 王钧, 等. D-二聚体在慢性阻塞性肺疾病患者下肢深静脉血栓筛查中的应用价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(1): 71 - 72. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2016.01.024

[7] 吴新华. 血浆 D-二聚体检测在肺血栓栓塞临床诊断中的应用[J]. 实验与检验医学, 2013, 31(3): 234 - 235. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2013.03.012

[8] Hiltunen S, Putaala J, Haapaniemi E, *et al*. D-dimer and clinicoradiologic features in cerebral venous thrombosis [J]. J Neurol Sci, 2013, 327(1/2): 12 - 14. DOI: 10.1016/j.jns.2013.01.033

[9] Bakhshi H, Alavi-Moghaddam M, Wu K C, *et al*. D-dimer as an applicable test for detection of posttraumatic deep vein thrombosis in lower limb fracture[J]. Am J Orthop (Belle Mead NJ), 2012, 41(6): E78 - E80.

[10] Vossen J A, Albrektson J, Sensarma A, *et al*. Clinical usefulness of adjusted D-dimer cut-off values to exclude pulmonary embolism in a community hospital emergency department patient population[J]. Acta Radiol, 2012, 53(7): 765 - 768. DOI: 10.1258/ar.2012.120105

[11] Bates S M. D-dimer assays in diagnosis and management of thrombotic and bleeding disorders[J]. Semin Thromb Hemost, 2012, 38(7): 673 - 682. DOI: 10.1055/s-0032-1326782

[12] 习昕, 周奕, 齐玥, 等. 疑似肺栓塞患者肾功能损伤对 D-二聚体水平的影响[J]. 心肺血管病杂志, 2015,34(10): 748 - 751. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2015.10.002

[13] 刘安, 陈廖斌, 王欣, 等. 膝髋关节置换术围手术期血浆 D-二聚体动态监测及临床意义[J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2013, 7(2): 145 - 149. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2013.02.003

[14] Novielli N, Sutton A J, Cooper N J. 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. DOI: 10.1016/j.jval.2013.02.007

[15] Andro M, Righini M, Le-Gal G. Adapting the D-dimer cut-off for thrombosis detection in elderly outpatients[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2013, 11(6): 751 - 759. DOI: 10.1586/erc.13.51

[16] 韩雪娇, 董丽霞, 曹洁. 纤维蛋白原及血浆 D-二聚体在急性肺动脉栓塞危险分层中的价值[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2016, 15(1): 64 - 67. DOI: 10.7507/1671-6205.2016016

[17] Yetgin G O, Aydin S A, Koksal O, *et al*. Clinical probability and risk analysis of patients with suspected pulmonary embolism[J]. World J Emerg Med, 2014, 5(4): 264 - 269. DOI: 10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.04.004

(**收稿**:2016-01-04;**修回**:2016-03-04)

(编辑 栾 嘉)