

# D-二聚体检测的临床应用进展

王 梅<sup>1</sup>综述,王金良<sup>2</sup>审校

(1. 天津市东丽区中医医院检验科 300300; 2. 公安医院检验科 300000)

**关键词:** 治疗应用; 预后; D-二聚体

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2011.01.039

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2011)01-0082-03

D-二聚体是纤维蛋白单体经活化因子交联后,再经纤溶酶水解所产生的1种特异性降解产物,健康人血浆中此种降解产物甚微,是1个特异性的纤溶过程标志物。D-二聚体来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块。D-二聚体的生成或增高反映了体内凝血和纤溶系统的激活。在病理状态下,凝血和纤溶的状态平衡遭到了破坏,凝血倾向增强,从而纤维蛋白降解产物增加,导致D-二聚体含量增高。

## 1 D-二聚体的形成机制

D-二聚体是纤维蛋白单体经活化因子交联后,再经纤溶酶水解所产生的1种特异性降解产物,是纤溶过程的标志物,健康人血浆中此种降解产物甚微。D-二聚体来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块。纤维蛋白原(Fg)在凝血酶作用下, $\alpha$ 链与 $\beta$ 链分别释放出A肽与B肽,生成纤维蛋白单体。在此过程中,由于释放了酸性多肽,负电性降低,单体易于聚合成纤维蛋白多聚体。但此时单体之间借氢键与疏水键相连,尚可溶于稀酸和尿素溶液中,进一步在 $\text{Ca}^{2+}$ 与活化的Ⅺ、Ⅲ因子作用下,单体之间以共价键相连,变成稳定的不溶性纤维蛋白凝块。纤维蛋白凝块形成时,在组织型纤溶酶原活化剂(plasminogen activator t-PA)的存在下,纤溶酶原激活转化为纤溶酶,纤

维蛋白溶解过程开始。纤维蛋白溶解系统是人体最重要的抗凝系统,它对保持血管壁的正常通透性、维持血液的流动状态和组织修复起着重要作用。它由4个主要部分组成:纤溶酶原、纤溶酶原激活剂(如t-PA、u-PA)、纤溶酶、纤溶酶抑制物(PAI-1)。当纤维蛋白凝块形成时,在t-PA的存在下,纤溶酶原激活转化为纤溶酶,纤维蛋白溶解过程开始,纤溶酶降解纤维蛋白凝块形成各种可溶片段,形成纤维蛋白降解产物(FDP),FDP由X-寡聚体、D-二聚体、中间片段、片段E组成。其中,X-寡聚体和D-聚体均含D-二聚体单体。故凝血和纤溶导致了D-二聚体含量增高。D-二聚体的定量已普遍开展,定量方法有金标法、粒子增强的光散射浊度法和速率法、ELISA法、发色底物法等。

## 2 D-二聚体检测的临床应用

**2.1 在排除和诊断肺栓塞中的应用** 急性肺栓塞是临床急症之一,若能早期诊断治疗,可挽救80%以上患者的生命。肺动脉造影是诊断肺栓塞的金标准,因其为侵入性检查,非常规所能应用。肺灌注显像作为非侵入性检查方法,对该病诊断的符合率达70%~80%,但因经济或设备条件等原因,也难常规应用。目前研究表明,测定D-二聚体是1种最简便、可靠的急性

肺栓塞筛查方法。美国 Quinn 等对怀疑急性肺栓塞的患者在作动脉造影时抽取血液标本,应用乳胶凝集实验检测血浆 D-二聚体,以 D-二聚体大于 500 ng/mL 为阳性,结果显示 34% (35/103) 患者动脉造影证实为急性肺栓塞。D-二聚体的敏感性为 97%~100%,特异性为 19%~29%,阴性预测值为 94%~100%。由于阴性预测值如此之高,D-二聚体测定最适合用于排除肺栓塞<sup>[1]</sup>。在最近推荐的急性肺栓塞的诊断程序中,根据病史、体检及血气分析、心电图和胸片等常规检查,将患者分为临床高、中、低度可疑肺栓塞。低度可疑肺栓塞首选 ELISA 法测定 D-二聚体,小于 500 ng/mL 则完全排除肺栓塞;中度可疑肺栓塞首选螺旋 CT 或电子束 CT,如诊断肺栓塞仍证据不足,则检测 D-二聚体,小于 500 ng/mL 则排除肺栓塞。检测 D-二聚体作为筛选急性肺栓塞的有效措施,已成为诊断急性肺栓塞的重要策略之一。D-二聚体的优势不仅在于其简便、快速、低成本,适合于设备不完善的基层医疗机构和急症使用,更由于其具有非侵入性,对栓塞性疾病有很高的灵敏度和阴性预测值等,使其对急性肺栓塞有很高的最初筛选价值。因此,D-二聚体检测结合临床患病率评估、超声检查和肺扫描等非侵袭性诊断技术,已形成 1 套非常实用的诊断非栓塞的临床诊断路径。

**2.2 深静脉血栓形成(DVT)的筛查** 深静脉血栓形成单凭临床症状不能完全确诊,必须依赖静脉造影技术,但静脉造影属有创检查。D-二聚体的检测是 DVT 筛查的有效手段,静脉造影确诊为 DVT 的患者 D-二聚体水平均升高,所以临床上怀疑为 DVT 时,如果血浆 D-二聚体测定结果正常,可完全排除 DVT 的诊断,从而避免了作静脉造影检查给患者带来的痛苦和危险。静脉血栓栓塞症(VTE)可出现在多种临床病证,是发病率和死亡率增加的 1 个重要原因,结合临床和 D-二聚体检测可及时诊断。D-二聚体阴性结果可有效地排除 DVT<sup>[2]</sup>。

**2.3 弥漫性血管内凝血(DIC)** DIC 是 1 种全身性出血性综合征,伴有明显的出血和弥漫性血栓形成,为多系统疾病并发症,主要基础病包括病理产科、外科手术、创伤、肿瘤等,发病凶险迅猛,当 DIC 发生时,在血管内微血栓广泛形成同时,继发性纤溶也开始出现,并日益亢进,此时纤溶酶大量形成,导致血中 D-二聚体含量增加。据文献报道,D-二聚体在 DIC 的诊断中,阳性率 100%,预测值为 91%,特异性为 97%,被认为是目前诊断 DIC 最具价值的指标之一。D-二聚体含量与患者机体纤溶状态呈正相关,D-二聚体含量随病程的进展逐渐升高,经有效治疗后,D-二聚体含量逐渐降低<sup>[3-4]</sup>。

**2.4 脑梗死诊断的临床应用** 急性脑梗死和急性脑出血的临床症状相似,治疗原则却有明显区别。检测结果表明,急性脑梗死和急性脑出血的 D-二聚体的检测阳性率分别为 95% 和 11.2%,两者之间差异有统计学意义,进行 D-二聚体的检测可以作为两种疾病鉴别的重要参考,比 CT、MRI 更经济、快捷,特别对早期诊断更有意义<sup>[5]</sup>。在脑梗死急性期溶栓治疗中,随着血栓溶解,血浆中 D-二聚体含量迅速下降。如持续较高的水平不降,提示血栓未完全溶解或有继发性血栓形成,因而在脑梗死治疗尤其在溶栓治疗中,动态检测 D-二聚体含量对脑梗死诊断、疗效及预后具有重要的临床意义<sup>[6]</sup>。

**2.5 恶性肿瘤** 大量临床资料证明,多数肿瘤患者存在纤溶活性亢进,这与恶性肿瘤细胞具有高水平的纤维蛋白溶酶激酶有关,并可分泌大量纤维蛋白原激活物,其主要类型是尿激酶型能导致局部纤维蛋白溶解,故 D-二聚体水平升高。D-二聚体含量与恶性肿瘤病情进展有相关性。有研究对常见恶性肿

瘤患者治疗前血浆 D-二聚体阳性检出率统计,发现恶性肿瘤患者血浆 D-二聚体阳性率均高于健康对照组,同时发现不同恶性肿瘤血浆 D-二聚体阳性率有差别<sup>[7]</sup>。

**2.6 妊娠高血压综合征(下称妊高征)** 妊高征的早期诊断和防治妊高征患者由于小动脉痉挛、胎血缺血、绒毛坏死、凝血因子活动增强,血液处于高凝状态,可导致血管内凝血。在凝血的同时,激活体内纤溶系统,继发性纤溶活动也开始,使血中 D-二聚体含量明显升高。对妊高征患者血浆 D-二聚体的测定结果表明,妊高征患者的 D-二聚体含量高于健康晚孕妇女,而且随病情的发展明显升高<sup>[8-9]</sup>。在产前动态观察妊高征患者的 D-二聚体与血凝指标变化,对妊高征的早期诊断、病情监测、防止 DIC 的发生有重要意义<sup>[10]</sup>。妊娠晚期尤其是临产前,孕妇血浆中各种凝血因子含量增高,血小板多且呈高凝状态。同时,因胎盘外有慢性局限性血管内凝血,激活纤溶系统引起 D-二聚体含量升高,且水平随孕周增高。在妊娠期高血压孕妇应用 D-二聚体的结果来判定或诊断 DVT 和 PE 可能不正确,因为在怀孕期间,生理和解剖的变化可能会影响诊断的测试结果。国外的研究结果显示,重度妊高征患者 D-二聚体检测阳性率达 87%,且其阳性率随着病情严重程度而增高<sup>[11]</sup>。血浆纤维蛋白原水平和 D-二聚体检测阳性率在妊高征患者显著升高,并与疾病严重程度相一致。妊高征时,在诱发因素存在下,异常的高凝状态可引起血管内凝血,在凝血的同时,也开始继发性纤溶活动,以清除血栓,从而使 D-二聚体含量明显升高。

**2.7 溶栓药物的治疗检测** 新的研究提示,D-二聚体检测帮助确定哪些特发性静脉血栓栓塞患者在实验中断后应该恢复抗凝治疗。意大利 Palareti<sup>[12]</sup>的研究显示,D-二聚体含量升高可确定中断抗凝治疗、有复发性血栓栓塞高风险的患者。如果水平正常,中断治疗的复发性风险较低,权重大于继续治疗的出血风险。溶栓药物的治疗监测和疗效考核在溶栓药物的作用下,血栓迅速溶解,血浆中的 D-二聚体含量则明显升高,如果溶栓药物已达到疗效,则 D-二聚体在迅速升高后会很快下降,假如 D-二聚体含量升高后维持在一定高水平,则提示溶栓药物不足。王克俊等<sup>[13]</sup>检测 46 例 AMI 患者溶栓前、后的 D-二聚体水平,结果显示,溶栓后 1 h 逐步升高,6 h 达到高峰,12 h 逐渐下降,D-二聚体峰值前移是溶栓成功的标志;D-二聚体的变化可作为溶栓治疗监测,指导溶栓药物用药的指标<sup>[14]</sup>。

**2.8 糖尿病并发症** 糖脂代谢紊乱可导致血液的高凝、高黏状态,因此糖尿病被认为是 1 种血栓前状态。有研究显示,糖尿病患者 D-二聚体水平显著高于非糖尿病患者。糖尿病肾病患者由于高血糖及脂代谢异常所引起血管内皮损伤导致血栓形成或广泛的微血栓形成,易并发微血管病变<sup>[15]</sup>。由于激活机体凝血机制和纤溶改变,导致高凝状态,其又促进微血管病变。在糖尿病的发生和发展过程中,若能及早发现高凝状态及血液流变学的改变,在早期治疗时控制血糖,可以延缓微血管病变的发生、发展,定期检测糖尿病患者的血浆 D-二聚体含量有助于观察糖尿病病情的发展和发生<sup>[16]</sup>。

**2.9 系统性红斑狼疮(SLE)** SLE 1 种自身免疫性疾病,可以引起全身多器官损害,常伴发血栓形成等凝血、纤溶异常状态。有实验结果显示,SLE 患者血浆 D-二聚体含量明显高于对照组且与疾病活动评分呈正相关<sup>[17]</sup>。

**2.10 肝硬化和肝癌** 在肝脏疾病中,D-二聚体含量明显增高,且与肝病的严重程度呈正相关。国内文献报道,血浆 D-二聚体含量在肝硬化、肝癌各临床分期患者明显增高,病情及肝功能损害程度越重,血浆二聚体含量越高,肝硬化与肝癌患者

比较差异无统计学意义,故对肝硬化与肝癌的鉴别诊断意义不大<sup>[18]</sup>。肝病出现出血倾向的原因较多,除肝功能损害、产生凝血因子减少外,与纤溶亢进也有一定关系,提示纤溶亢进可能是 1 种隐匿性的弥漫性血管内凝血过程。其机制可能是肝病患者在病情发生过程中肝细胞不断坏死和再生,体内存在病毒和(或)抗体复合物易致血管内皮受损,造成纤溶抑制活性过低及对纤溶酶类激活物清除障碍,多种凝血因子减少及 D-二聚体增高。恶性肿瘤细胞具有高水平的纤维蛋白溶解酶激活酶的特征,此酶可诱发局部纤维蛋白溶解,使血浆 D-二聚体增高。所以血浆 D-二聚体测定对肝脏疾病的诊断、预后判断是较有价值的实验指标。

**2.11 心血管疾病** 凝血和纤溶状态与缺血性心血管疾病关系密切,急性心肌梗死(AMI)、不稳定型心绞痛(UAP)、稳定型心绞痛(SAP)患者 D-二聚体含量明显高于健康人,特别是 AMI 和 UAP 显著升高。研究证实,D-二聚体含量与梗死相关血管阻塞程度有关,且与冠心病危险程度呈正相关,是重要危险因素之一。还有研究报道,急性冠状动脉综合征(ACS)患者 D-二聚体含量也明显升高,并且通过测定非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征患者在不同 TMI 危险积分组中的 D-二聚体含量,证实危险积分高分组显著高于中分组和低分组,且中分组高于低分组<sup>[19]</sup>。表明 D-二聚体在不同危险积分组存在差异,对于危险分层有意义。有研究发现,如果溶栓已达疗效,则 D-二聚体在迅速升高后很快下降,若其含量升高后维持在一定高水平,提示溶栓药物用量不足<sup>[20]</sup>。因而,血浆 D-二聚体是检测溶栓是否能达到最理想效果的指标,并可作为观察尿激酶用量是否足够的指标。而对行心血管介入术患者术前和术后 D-二聚体的监测,验证介入术后患者 D-二聚体含量较术前应明显升高,然而手术 7 d 后仍显著升高者则应高度怀疑发生了血栓性疾病的并发症<sup>[21]</sup>。

**2.12 主动脉夹层动脉瘤** 研究发现,急性主动脉夹层患者 D-二聚体含量显著升高,但在 2 周后进入慢性期,D-二聚体含量渐趋稳定,而此时行介入治疗或外科手术相对安全<sup>[22]</sup>。介入腔内隔绝治疗主要通过覆膜支架封闭破口,阻断进入假腔的血流,抑制动脉瘤的扩张和破裂,并重建真腔血流。假腔内会逐渐形成血栓,进而激活纤溶使 D-二聚体含量升高,在术后第 1 天显著升高,甚至高于急性形成时,这一高水平 7 d 内显著下降,当其含量稳定时,说明动脉修复过程也渐趋稳定。介入术后,动态监测 D-二聚体含量有助于分析夹层稳定状态及假腔血栓形成情况,为临床决策提供依据,这比目前常用的 C 反应蛋白更为敏感、特异,且比 CT 检查更为简便。

**2.13 血液系统疾病** 研究证实,多种类型白血病和淋巴瘤患者的血浆 D-二聚体含量在发病时显著升高。对部分血液系统疾病可作为判断预后、观察疗效的指标。

## 参考文献

- [1] 翟航荣,赵伟男,王利全. D-二聚体在诊断肺栓塞中的价值研究[J]. 中国医学创新,2009,6(4):20-21.
- [2] Righini M, Perrier A, De Moerloose P, et al. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later [J]. J Thromb Haemost, 2008, 6(7):1059-1071.
- [3] 张威,程大卫. 动态检测 sFMc、P 选择素和 D-二聚体在 DIC 诊断中的临床意义[J]. 苏州医学院学报,2007,21(3):281-283.
- [4] 刘泽霖. DIC 的研究进展——诊断标准的探讨[J]. 血栓与止血学,2008,7(2):93-96.
- [5] 刘永春,李彦会,李伟皓. D-二聚体检测在血栓性疾病中的应用价值[J]. 河北医科大学学报,2007,28(5):370.
- [6] 麦炳汉. 脑梗死溶栓治疗 D-二聚体变化的探讨[J]. 中华实用医药杂志,2006,6(3):113-114.
- [7] 胡志德,于璐璐. 5 种恶性肿瘤患者血浆 D-二聚体阳性检出率比较[J]. 血栓与止血,2006,12(6):262-263.
- [8] 何亚平,沈国平,姚娟. 正常妊娠与妊娠高血压综合征孕妇凝血 4 项和 D-二聚的检测[J]. 现代实用医学,2006,18(9):644-645.
- [9] 翁玉英,林秀凤,成玲. 妊高征患者凝血与纤溶指标的检测及意义[J]. 医药论坛杂志,2006,27(22):41-42.
- [10] 李三中. 妊娠高血压疾病妇女 D-二聚体凝血指标检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(4):386-387.
- [11] Nijkeuter M, Ginsberg JS, Huisman MV. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: a systematic review[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(3):496-500.
- [12] Palareti G. A critical appraisal of non-invasive diagnosis and exclusion of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in outpatients with suspected deep vein thrombosis or pulmonary embolism: how many tests do we need [J]. N Engl J Med, 2006, 355:1780-1789.
- [13] 王克俊,剂蕊平,耿海燕,等. D-二聚体定量测定在 AMI 溶栓治疗监测中的应用[J]. 放射免疫杂志,2007,20(1):30-31.
- [14] 樊启光,张媛媛. D-二聚体在急性心梗溶栓治疗中的应用[J]. 中国实用医药杂志,2007,2(13):87-88.
- [15] 彭易清. D-二聚体检测在 2 型糖尿病并发症诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(12):464-465.
- [16] 王永军. D-二聚体对糖尿病的临床意义[J]. 临床军医杂志,2007,35(1):127.
- [17] 郑小庆,陈勇,忻霞菲,等. 系统性红斑狼疮患者血浆 D-二聚体水平测定及其临床意义[J]. 现代实用医学,2007,19(3):181-184.
- [18] 晋颖. 肝硬化、肝癌患者临床分期与血浆中 D-二聚体检测及临床意义[J]. 中华现代内科杂志,2007,4(2):76-77.
- [19] Derhaschnig U, Laggner AN, Roggla M, et al. Evaluation of coagulation markers for early diagnosis of acute coronary syndromes in the emergency room[J]. Clin Chem, 2002, 48:1924-1930.
- [20] 李丽娜,王晓宁,熊红梅,等. D-二聚体的检测与临床意义[J]. 现代诊断与治疗,2001,12(1):63-64.
- [21] 李宜富,董少红,罗影平,等. 心血管介入手术 D-二聚体的变化及其意义[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志,2005,19(5):344-346.
- [22] Panicia R, Prisco D, Bandinelli B, et al. Plasma and serum levels of D-dimer and their correlations with other hemostatic parameters in pregnancy[J]. Thromb Res, 2002, 105:257-262.