

• 论 著 •

D-二聚体年龄校正阈值与传统阈值在老年肺血栓栓塞症诊断中的应用价值比较^{*}

曹 云¹, 张晓艳¹, 曹德勇², 张 瑞³, 辛田田^{4△}

(1. 延安市人民医院检验科, 陕西延安 716000; 延安大学附属医院: 2. 心血管内科; 3. 检验科, 陕西延安 716000; 4. 延安市人民医院重症医学科, 陕西延安 716000)

摘要:目的 探讨 D-二聚体年龄校正阈值在老年肺血栓栓塞症(PTE)诊断中的应用价值。方法 收集 2015 年 6 月至 2016 年 9 月在延安市人民医院及延安大学附属医院就诊年龄为 50 岁及以上的疑似 PTE 患者, 首先采用修正日内瓦评分标准进行临床概率评估, 对于低风险人群不再纳入研究对象; 对于中、高风险患者全部进行了血浆 D-二聚体水平检测及肺动脉造影(CT-PA)确诊, 随后采用 D-二聚体年龄校正阈值与传统阈值两种判定标准进行判定, 比较两种判定方法的诊断效能。通过 ROC 曲线寻找 PTE 最佳血浆 D-二聚体阈值。结果 入选的 549 例疑似 PTE 的患者中, 经 CTPA 确诊的 PTE 患者共 163 例, 阳性率为 29.69%。按照传统阈值和年龄校正阈值两种标准判定: 血浆 D-二聚体的诊断灵敏度分别为 83.44%、78.53%, 特异度分别为 17.88%、31.61%, 漏诊率分别为 16.56%、21.47%, 误诊率分别为 82.12%、68.39%, 约登指数分别为 0.013 2、0.101 4。所有研究对象按照年龄分为 50~<60 岁、60~<70 岁、70~<80 岁、≥80 岁。随着年龄的增长, 相比传统阈值, 上述各年龄段校正阈值诊断 PTE 的误诊率分别下降了 4.00%、15.70%、21.36%、17.39%; 特异度分别提升了约 1.23、1.65、2.56、3.00 倍。ROC 曲线求得 PTE 最佳血浆 D-二聚体阈值约为 1 760 ng/mL FEU。结论 年龄校正阈值的诊断准确性高于传统阈值; 通过 ROC 曲线同时结合临床实际求得最佳阈值, 临床医师可作为参考。

关键词:肺血栓栓塞; D-二聚体; 年龄校正; 阈值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.17.014

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)17-2371-03

Comparison of age-adjusted critical and conventional cut-off values of D-dimer in the diagnosis of pulmonary thromboembolism in elderly patients^{*}

CAO Yun¹, ZHANG Xiaoyan¹, CAO Deyong², ZHANG Rui³, XIN Tiantian^{4△}

(1. Department of Clinical Laboratory, the People's Hospital of Yan'an, Yan'an, Shaanxi 716000, China;

2. Department of Cardiology; 3. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Yan'an

University, Yan'an, Shaanxi 716000, China; 4. Department of Intensive Care Unit,

the People's Hospital of Yan'an, Yan'an, Shaanxi 716000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of D-dimer age-adjusted threshold in elderly patients with Pulmonary thromboembolism(PTE). **Methods** Collected patients older than 50 years of suspected PTE, who visited Yan'an People's Hospital and the Hospital Affiliated to Yan'an University from June 2015 to September 2016, using the revised Geneva criteria for clinical probability assessment firstly. The low-risk group was excluded from the study; the patients with moderate-to-high risk were performed D-dimer detection and CTPA. All patients determined both by D-dimer age-adjusted thresholds and traditional thresholds, comparing the diagnostic efficacy of the two methods subsequently. **Results** 163 patients were diagnosed with PTE by CTPA among the 549 subjects, the positive rate was 29.69%. The diagnostic sensitivity of plasma D-dimer was 83.44%, 78.53%, the specificity was 17.88%, 31.61% respectively, the missed diagnosis rate was 16.56%, 21.47%, respectively. The misdiagnosis rates were 82.12% and 68.39%, respectively, and the Youden index was 0.013 2 and 0.101 4 respectively. All subjects were divided into four groups according to age: 50—60 years, 60—70 years, 70—80 years, and equal or greater than 80 years age group. Compared with the traditional threshold, the misdiagnosis rates of the four groups of age-adjusted thresholds decreased by 4.00%, 15.70%, 21.36% and 17.39%, respectively and the specificity was increased by 1.23, 1.65, 2.56 and 3.00 times, respectively. **Conclusion** The diagnostic accuracy of the age-corrected threshold is higher than the traditional threshold; combined with clinical practice, the optimal threshold is determined by the ROC curve, the clinician can serve as a reference.

Key words: pulmonary embolism; D-dimer; age-adjusted; thresholds

肺血栓栓塞症(PTE)是世界范围内病死率仅次于冠心病、脑卒中的严重致死性疾病^[1]。其好发于中老年人, 且发病率随年龄的增加而上升^[2]。D-二聚体是血管内微血栓形成的敏感

指标, 其结果阴性多可排除栓塞性疾病^[3-5], 因此, 临床医师更看重其阴性预测价值。然而, 血浆 D-二聚体水平会随着年龄的增高而呈生理性升高, 故有必要对 D-二聚体传统阈值进行

^{*} 基金项目: 延安市科技惠民专项(2015HM-16)。

作者简介: 曹云, 女, 主任技师, 主要从事临床检验及质量控制方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: yananznfe@126.com。

适当的年龄校正来提高其在老年 PTE 诊断的准确性,降低误诊率。国外研究提出在疑似 PTE 的老年患者中 D-二聚体传统阈值(500 ng/mL FEU)须通过年龄校正后才能更好地应用于临床诊疗^[6]。但是,其针对的人群是欧美人群;国内相关研究较少,其安全性还应通过大规模的前瞻性研究予以验证。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月至 2016 年 9 月来延安市人民医院及延安大学附属医院连续就诊的且年龄为 50 岁及 50 岁以上的疑似 PTE 患者作为研究对象,首先采用修正日内瓦评分标准^[7]:(1)年龄>65 岁,评分为 1 分;(2)癌症,评分为 2 分;(3)咳血,评分为 2 分;(4)有 DVT 或 PE 史,评分为 3 分;(5)1 个月内有手术史或下肢骨折,评分为 2 分;(6)单侧肢体水肿或触痛,评分为 4 分;(7)自发性小腿疼痛,评分为 3 分;(8)心率 75~94 次/分,评分为 3 分;(9)心率≥95 次/分,评分为 5 分,进行临床概率评估。0~3 分为低风险,4~10 分为中风险,≥11 分为高风险,低风险患者不纳入研究对象,对其他中高风险患者进行了 CTPA、血浆 D-二聚体水平检测,最终纳入研究对象总计 549 例,其中男 325 例,女 224 例,年龄 51~97 岁,平均年龄(66.21±9.23)岁。

1.2 仪器与试剂 D-二聚体试剂及质控品(美国 IL 公司 D-Dimer HS 500)、TOP700 全自动血凝分析仪(美国 Beckman 公司)、Anke TDL-5000B 离心机(上海安亭有限公司)、64 排螺旋 CT(日本东芝)。

1.3 方法 D-二聚体检测采用免疫比浊法,样本选用枸橼酸钠抗凝血浆,标本采集后与抗凝剂(比例要求 1:4)混匀 5~8 次,3 000 r/min 离心 15 min,获得符合要求的乏血小板血浆,严格按照检测试剂说明书及仪器的标准流程进行操作。传统阈值参照中华医学会呼吸分会制定的肺栓塞诊断与治疗指南^[8],D-二聚体>500 ng/mL FEU 为阳性;D-二聚体≤500 ng/mL FEU 为阴性。年龄校正阈值按照 D-二聚体>[(年龄×10)ng/mL FEU,年龄≥50 岁]为阳性,如 55 岁,应按照 550 ng/mL FEU 阈值进行判定;年龄校正阈值按照 D-二聚体≤[(年龄×10)ng/mL FEU,年龄≥50 岁]为阴性。不论按

照哪种阈值标准,D-二聚体检测结果判定为阴性的病例均经过 3 个月的随访予以证实。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数据进行统计分析,ROC 曲线的绘制,率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总体情况 对入选的 549 例疑似 PTE 患者全部进行了 CTPA 的检查,确诊的 PTE 患者共 163 例,排除的非 PTE 患者 386 例,阳性率为 29.69%。

2.2 传统阈值及年龄校正阈值在老年 PTE 中的诊断效能比较 入选的 549 例研究对象按照传统阈值标准进行判断,真阳性患者 136 例,假阳性患者 317 例,真阴性患者 69 例,假阴性患者 27 例,D-二聚体传统阈值的诊断阳性率为 83.44%,正确排除率为 17.88%。按照校正阈值标准进行判断:真阳性患者 128 例,假阳性患者 264 例,真阴性患者 122 例,假阴性患者 35 例,D-二聚体年龄校正阈值的诊断阳性率为 78.53%,正确排除率为 31.61%。传统阈值与校正阈值的灵敏度和特异度比较,差异有统计学意义($\chi^2=6.125, P<0.05; \chi^2=53, P<0.05$)。总体来说,年龄校正阈值相比传统阈值虽灵敏度略有下降,而诊断特异度提升了约 1.8(31.61/17.88)倍,诊断准确性明显提升(约登指数提升约 10 倍),且误诊率明显减低。见表 1。

2.3 传统阈值及年龄校正阈值在不同年龄段的老年 PTE 中的诊断效能比较 对于入选的所有研究对象按照年龄分为 50~<60 岁、60~<70 岁、70~<80 岁、≥80 岁,比较各年龄段两种阈值对 PTE 的诊断效能差异,见表 2。随着年龄的增长,两种阈值对 PTE 的诊断灵敏度呈上升趋势;特异度呈下降趋势;误诊率呈上升趋势。在不同年龄段,两种阈值对 PTE 的诊断效能也是不一样的,随着年龄的增长,相比传统阈值,年龄校正阈值诊断 PTE 的灵敏度虽略有下降,但误诊率显著下降(上述各年龄段分别下降了 4.00%、15.70%、21.36%、17.39%);特异度明显提升(上述各年龄段校正阈值分别提升至传统阈值的 1.23 倍、1.65 倍、2.56 倍、3.00 倍)。

表 1 血浆 D-二聚体传统阈值及年龄校正阈值在老年肺栓塞疾病中的总体诊断效能比较

| 项目 | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 阳性预测值(%) | 阴性预测值(%) | 误诊率(%) | 漏诊率(%) | 约登指数 |
|------|--------|--------|----------|----------|--------|--------|---------|
| 传统阈值 | 83.44 | 17.88 | 30.02 | 71.88 | 82.12 | 16.56 | 0.013 2 |
| 校正阈值 | 78.53 | 31.61 | 32.65 | 77.71 | 68.39 | 21.47 | 0.101 4 |

表 2 血浆 D-二聚体传统阈值及年龄校正阈值在老年肺栓塞疾病中的总体诊断效能比较(%)

| 年龄(岁) | 灵敏度 | | 特异度 | | 误诊率 | | 漏诊率 | |
|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 传统 | 校正 | 传统 | 校正 | 传统 | 校正 | 传统 | 校正 |
| 50~<60 | 79.63 | 77.78 | 17.60 | 21.60 | 82.40 | 78.40 | 20.37 | 22.22 |
| 60~<70 | 82.14 | 76.79 | 23.97 | 39.67 | 76.03 | 60.33 | 17.86 | 23.21 |
| 70~<80 | 86.96 | 80.43 | 13.68 | 35.04 | 86.32 | 64.96 | 13.04 | 19.57 |
| ≥80 | 100.00 | 85.71 | 8.70 | 26.09 | 91.30 | 73.91 | 0.00 | 14.29 |

2.4 ROC 曲线寻找最佳阈值 实际临床工作中,血浆 D-二聚体水平检测作为 PTE 辅助筛查手段之一,临床医生更关心其阴性预测值价值。通过金标准 CTPA 结果及血浆 D-二聚体水

平测试值绘制 ROC 曲线,见图 1 所示,结合实际临床情况需要,确定最佳 D-二聚体阈值为 1 760 ng/mL FEU,此时,灵敏度为 52.1%,特异度为 81.6%,特异度显著提升,误诊率显著

下降。

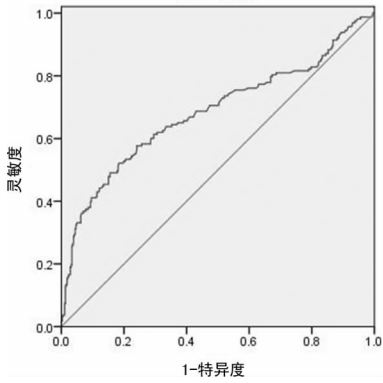


图1 ROC 曲线寻找老年 PTE 最佳血浆 D-二聚体检测阈值

3 讨论

PTE 是一种严重危害患者生命的致死性疾病,临床表现缺乏特异度,因此,容易漏诊及误诊。未经治疗的 PTE 患者病死率高达 20%~30%,及时得到治疗的 PTE 患者,其病死率可下降 2%~8%^[9-11]。D-二聚体是一个特异性的纤溶过程标记物,可以作为无创性体内血栓形成的指标。D-二聚体检测耗时短,价格相对低下,患者依从性好,具有较好的成本-效益比,所以能在临床上很好的得到推广^[12]。肺动脉造影是 PTE 检查的金标准,但耗时长、操作复杂、设备要求高且为创伤性检查。国际肺栓塞指南建议:对疑似急性肺栓塞的患者应先行基于肺栓塞临床可能性的危险分层,再决定患者是否需要接受 CT 扫描或 D-二聚体检测,本实验的研究思路也是基于该指南的建议^[13]。针对老年患者这一特殊人群,通过适当的年龄校正,结合临床概率评估可使约 1/3(31.61%)怀疑有 PTE 患者免受进一步检查,减少不必要的痛苦和费用,相比传统阈值,其在老年 PTE 的诊断特异度提高了约 1.8 倍,误诊率明显降低。在年龄超过 80 岁的人群中,传统阈值的诊断灵敏度达到 100%;与此同时,误诊率也高达 91.3%,这与血浆 D-二聚体水平与年龄呈正相关有一定关系,对于这部分人群应引起临床的注意。不可否认的是,不论是按照传统阈值还是年龄校正阈值均存在漏诊的情况,也有研究报道^[14],这部分病例属于新发的 PTE 病例的可能性也存在,对于这部分病例是属于新发的 PTE 病例还是漏诊病例尚需要进一步的研究证实。综合来看,在老年 PTE 诊断中,血浆 D-二聚体水平检测作为一种临床辅助诊断指标,医生更关心其整体诊断效能:年龄校正阈值约登指数、阳性预测值、阴性预测值均高于传统阈值。血浆 D-二聚体检查为无创方法,不会对机体造成进一步损害,通过对其阈值进行适当的年龄校正,可以显著提高老年 PTE 诊断的特异度,减少误诊发生率。通过绘制 ROC 曲线,结合实际临床需要,最终确定了老年 PTE 最佳血浆 D-二聚体检测阈值约为 1 760 ng/mL FEU,可以使相当一部分患者免于行 CTPA 等进一步检查。对于血浆 D-二聚体水平低于 1 760 ng/mL FEU 的老年患者,因存在生理性因素影响,则首先不考虑 PTE,建议动态观察。由于本研究纳入的研究对象均是 50 岁及 50 岁以上的人群,对于 50 岁以下的人群未做研究,这可能会造成与他人的研究结果存在一定的差异,临床医师可作为参考。

参考文献

- [1] Polo H, Pasciuti L, Meloni DF, et al. A higher d-dimer threshold safely rules-out pulmonary embolism in very elderly emergency department patients[J]. Thromb Res, 2014, 133(3):380-383.
- [2] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组,中国医师协会心血管内科医师分会. 急性肺血栓栓塞症诊断中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2010, (49):74-81.
- [3] 杨银芳,李燕平. D-二聚体检测在静脉血栓栓塞症诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(13):1758-1760.
- [4] 白重阳,吕晓丽,苏征,等. 急性肺栓塞血浆 NT-ProBNP 与 D-二聚体水平的动态分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(5):599-600.
- [5] 王欣,贾俐聪,冯靖涛. 临床预测评分与 D-二聚体结合诊断肺动脉栓塞的价值分析[J]. 吉林医学, 2016, 37(3):601-602.
- [6] Douma RA, Legal G, Sohne M, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in elder patients: a retrospective analysis of three large cohorts[J]. BMJ, 2010, 340(1):1475.
- [7] Legal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score[J]. Ann Intern Med, 2006, 144(3):165-71.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会. 肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 4(5):259-264.
- [9] Ohira H, Beanlands RS, Davies RA, et al. The role of nuclear imaging in pulmonary hypertension[J]. J Nucl Cardiol, 2015, 22(1):141-157.
- [10] Kan Y, Yuan L, Meeks JK, et al. The accuracy of V/Q SPECT in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis[J]. Acta Radiol, 2015, 56(5):565-572.
- [11] Linkins LA, Bates SM. Selective D-dimer testing for diagnosis of a first suspected episode of deep venous thrombosis: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2013, 158(2):93-100.
- [12] 邱霞,韩文娟,陈康康. 纤维蛋白原联合 D-二聚体对肺栓塞诊断价值的 Meta 分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(16):2371-2374.
- [13] 李雯,何建国. 美国内科医师协会: CT 和 D-二聚体检测在疑似肺栓塞患者中被过度应用[J]. 英国医学杂志, 2016, 19(2):69.
- [14] Andro M, Righini M, Le Gal G, et al. Adapting the D-dimer cutoff for thrombosis detection in elderly outpatients[J]. J Geriatr Cardiol, 2013, 11(6):751-759.