

论著·临床研究

血浆 D-二聚体与凝血因子 XIII 联合检测在早期深静脉血栓诊断中的价值研究

雷泽恺¹, 祝莹², 唐宁^{1△}

(1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科, 武汉 430030;

2. 武汉市社会福利院/武汉济民老年医院, 武汉 430030)

摘要:目的 探讨血浆 D-二聚体和凝血因子 XIII (F XIII) 水平测定在早期深静脉血栓诊断中的价值。

方法 纳入门诊初诊疑似深静脉血栓(DVT)症状的患者共 116 例,根据影像学确诊资料,分为 DVT 组(50 例)和非 DVT 组(66 例)。将 20 例年龄和性别匹配的体检健康者纳入对照组。检测各组血浆 D-二聚体及凝血因子 XIII 水平。**结果** DVT 组 D-二聚体和更低的 F XIII 水平高于非 DVT 组和对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。分别以 66.6% 和 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 作为 F XIII 和 D-二聚体的诊断阈值,二者单独及联合应用的阳性预测值分别为 92.9%、72.5% 和 100.0%。F XIII、D-二聚体联合检测对 DVT 的敏感度为 78.0%,特异度为 100.0%。**结论** 联合检测 F XIII 抗原水平与 D-二聚体在早期诊断中具有较高的诊断价值。

关键词: 凝血因子 XIII; D-二聚体; 深静脉血栓

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.20.016

中图法分类号:R446.1;R364.1+5

文章编号:1673-4130(2018)20-2525-03

文献标识码:A

Value of combined detection of plasma D-dimer and coagulation factor XIII in the diagnosis of early deep venous thrombosis

LEI Zekai¹, ZHU Ying², TANG Ning^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical School, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China; 2. Wuhan Social Welfare Institute/Wuhan Jimin Geriatric Hospital, Wuhan, Hubei 430030, China)

Abstract: Objective To evaluate the value of plasma D-dimer and coagulation factor XIII (F XIII) in diagnosing deep venous thrombosis (DVT) in early times. **Methods** According to imaging diagnosis, a total of 116 outpatients with suspected deep vein thrombosis (DVT) were divided into DVT group (50 cases) and non DVT group (66 cases). A total of 20 age-matched healthy human were included in the control group. Detecting the level of plasma D-dimer and F XIII in each group. **Results** Compared with the non DVT group and the control group, DVT group had a higher D-dimer level and lower F XIII levels, the differences were statistically significant ($P < 0.01$). At the thresholds of 66.6% for F XIII and 0.5 $\mu\text{g/mL}$ for D-dimer, the positive predictive value of F XIII, D-dimer and combination of them for DVT were 92.9%, 72.5% and 100.0%, respectively. The sensitivity and specificity of combined D-dimer and F XIII for DVT were 78.0% and 100.0%, respectively. **Conclusion** The combined detection of F XIII antigen and D-dimer has confirmatory value in the diagnosis of early deep venous thrombosis.

Key words: coagulation factor XIII; D-dimer; deep venous thrombosis

深静脉血栓(DVT)是一种潜在的静脉回流障碍性疾病,其血液常处于高黏、高凝及高聚状态,临床上多见于下肢形成。由于 DVT 的早期缺乏明显临床症状,不易被察觉,如不及时进行诊疗,严重者将会引发肺栓塞,威胁患者生命。目前 DVT 诊断的“金标准”是血管造影,但由于造影是一种侵入性、高成本的检查,且有可能引起造影剂过敏反应,不易被患者所接

受,因此不适用于早期诊断和筛查^[1]。彩色多普勒超声检查也是主要的 DVT 诊断方法,其操作简单,但对设备及医务人员能力水平的要求较高,尚不能完全满足临床需要^[2]。D-二聚体是反映血液发生血栓及血栓前状态的凝血和纤溶系统活性改变的分子标志物,已被证实可用于 DVT 的排除诊断,但对 DVT 的诊断特异性较低^[3]。凝血因子 XIII (F XIII) 是纤维蛋白稳定因

作者简介:雷泽恺,男,技师,主要从事临床检验工作。△ 通信作者, E-mail: tonyjesus@126.com。

本文引用格式:雷泽恺,祝莹,唐宁. 血浆 D-二聚体与凝血因子 XIII 联合检测在早期深静脉血栓诊断中的价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(20): 2525-2527.

子,已有报道在 DVT 中 FⅢ水平将显著降低^[4],但对 DVT 的诊断效力尚不清楚。本文将探讨 D-二聚体和 FⅢ检测联合应用在早期 DVT 诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 5—7 月在华中科技大学同济医学院附属同济医院就诊且初诊有疑似 DVT 症状的门诊患者共 116 例。患者在发病后 30 d 内进行了彩色超声多普勒超声检查,根据临床结合影像学检查,50 例明确诊断为 DVT 的患者纳入 DVT 组,其中男 27 例,女 23 例;年龄(50.9±15.9)岁;66 例明确排除 DVT 患者纳入非 DVT 组,其中男 36 例,女 30 例;年龄(54.3±14.0)岁。另选取同期年龄和性别匹配的体检健康者 20 例作为对照组,男 12 例,女 8 例;年龄(52.9±12.7)岁。DVT 组、非 DVT 组及对照组在年龄和性别方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 试剂与仪器 D-二聚体检测采用法国思塔高公司的 STA-R 全自动血凝仪及配套的 D-二聚体检测试剂盒,FⅢ抗原检测采用美国 Instrumentation Laboratory 公司生产的 ACL-TOP 全自动血凝仪及 HemosIL FⅢ 抗原检测试剂盒。FⅢ试剂含包被多克隆抗体的乳胶颗粒,可特异性结合 FⅢ的 A 亚单位。

1.3 方法 入院后 6 h 内,每例患者使用 BD 公司生产的含 3.2% 枸橼酸钠抗凝剂真空管采集一管血标本用于检测。标本 2 700×g 离心 10 min 取得贫血小板血浆。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,D-二聚体水平两两比较采用 Mann-Whitney U 检验,FⅢ水平两两比较采用 t 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析各指标的诊断效能,计算不同临界值时 ROC 曲线下面积(AUC),并确定最佳临界值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 D-二聚体、FⅢ水平比较 DVT 组 D-二聚体水平高于非 DVT 组和对照组,差异均有统计学意义($Z=-6.884, -4.959, P<0.01$),FⅢ水平低于非 DVT 组和对照组,差异均有统计学意义($t=-8.584, -6.536, P<0.01$)。

表 1 各组 D-二聚体、FⅢ水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	D-二聚体($\mu\text{g/mL}$)	FⅢ(%)
DVT 组	50	9.21±12.64	54.9±20.3
非 DVT 组	66	1.40±2.47 ^a	100.5±30.6 ^b
对照组	20	0.37±0.09 ^a	99.8±16.6 ^b

注:与 DVT 组比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.01$

2.2 ROC 曲线分析结果 FⅢ、D-二聚体单独诊断及联合诊断 DVT 的 ROC 曲线见图 1。当 FⅢ截断值为 62.2% 时,诊断敏感度和特异度分别为 95.5% 和 76.0%,AUC 为 0.919,95% 置信区间(95% CI)为

[0.863,0.974];当 D-二聚体截断值为 0.92 $\mu\text{g/mL}$ 时,诊断敏感度和特异度分别为 100.0% 和 72.7%,AUC 为 0.913,95% CI 为 [0.851,0.975]。FⅢ、D-二聚体联合检测的敏感度和特异度分别为 90.9% 和 88.0%,AUC 为 0.938,95% CI 为 [0.889,0.986]。以对照组的 $\bar{x} \pm 2SD$ 作为正常值的参考区间,得到 FⅢ参考区间为 [66.6%,133.0%],根据本科以往的验证,D-二聚体对 DVT 的排除阈值为 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 。单独应用 D-二聚体、FⅢ指标及联合检测,对疑似 DVT 患者的诊断效力判定见表 2。联合 FⅢ与 D-二聚体相较于两指标单独检测,对 DVT 诊断有最高的特异度(1.000)和阳性预测率(1.000)。

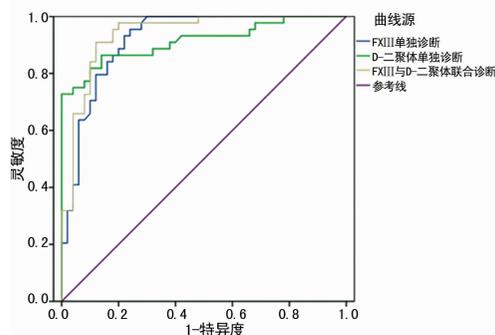


图 1 FⅢ、D-二聚体单独诊断及联合诊断的 ROC 曲线

表 2 D-二聚体与 FⅢ对 DVT 诊断效力判定表

指标	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
FⅢ<66.6%	0.780	0.909	0.929	0.784
D-二聚体>0.5 $\mu\text{g/mL}$	1.000	0.568	0.725	1.000
FⅢ<66.6% 且 D-二聚体>0.5 $\mu\text{g/mL}$	0.780	1.000	1.000	0.800

3 讨论

D-二聚体是纤维蛋白单体经活化的 FⅢ交联后,再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物,是一个特异性的纤溶过程标记物。D-二聚体的增高体现了体内高凝状态的加重,是一种对血栓敏感性很强的指标。但由于 D-二聚体在心肌梗死、脑梗死、肺栓塞、DVT、手术、肿瘤、弥散性血管内凝血(DIC)、感染及组织坏死中均会升高^[5-6],单独依据 D-二聚体水平无法诊断 DVT,只能作为一种排除诊断工具。本研究表明,若 D-二聚体为阴性,可大胆排除 DVT。这与国内外的研究保持一致^[7-10]。

目前,国内外对于应用 FⅢ浓度水平诊断 DVT 的研究还很少,或许是因为 FⅢ在血栓性疾病中的参与机制尚未完全阐明。FⅢ是 α 链和 β 链各两条形成的四聚体,其中 β 链的功能是作为 α 链的载体。FⅢ在凝血酶级联反应的最后阶段被凝血酶和 Ca^{2+} 激活,继而共价交联纤维蛋白并将抗纤溶酶结合到纤维蛋白中,使得凝块更加稳定并阻止纤维蛋白溶解。FⅢ水平的检测以往多用于遗传性或获得性 FⅢ缺陷的诊

断^[11]。在为数不多的调查 FⅢ在 DVT 中作用的研究里^[12],DVT 患者 FⅢ水平相较于健康对照者显著降低,作者认为这与 FⅢ在连续的凝血激活过程中被消耗有关。本研究同样证实了这一点:DVT 组患者的 FⅢ抗原水平明显低于临床症状相似的非 DVT 组,而且其对 DVT 诊断特异性较 D-二聚体更高。

在初期症状疑似 DVT 的患者中,D-二聚体水平正常者可先排除;而特异度较高的 FⅢ水平检测则有助于检出 DVT。本研究中二者联合检测有极高的阳性预测值,因此对 FⅢ水平下降及 D-二聚体升高的初诊患者可优先考虑进行影像学检查,从而缩短诊断时间,以便为病人提供及时的治疗。RAMACCIOTTI 等^[13]的研究也表明,联合使用两种生物标志物或联合使用一种生物标志物与某个临床评分可以提高 DVT 诊断的敏感性和特异性。FⅢ在循环中的半衰期为 9~14 d^[14],因而可为 DVT 提供较长的诊断窗口期。笔者应用的免疫比浊方法可在自动化血凝分析仪上检测 FⅢ-A 抗原水平,获得结果的时间与 D-二聚体相当,因此适用于门急诊。另外,不同于 FⅢ活性检测,FⅢ抗原检测的结果不受 FⅢ-AVal34Leu 多态性的影响^[15]。

4 结 论

由于 D-二聚体水平的升高和 FⅢ水平的降低均表明凝血激活的存在,肿瘤、创伤、重症感染等存在凝血激活状况的患者也可能显示双阳性结果,因此这一联合检测仍只适合于 DVT 的筛选而不宜作为确诊依据。本研究为小样本量、单中心实验,纳入对象的多样性不足可能导致 FⅢ与 D-二聚体联合应用阳性预测值过高,研究结果有待更大样本量临床研究证实。但本研究证实了 FⅢ与 D-二聚体联合应用较单一指标有更高的 DVT 诊断价值,具有被广泛应用的潜力。

参考文献

[1] JIANG Y, LI J, LIU Y, et al. Diagnostic accuracy of deep vein thrombosis is increased by analysis using combined optimal cut-off values of postoperative plasma D-dimer levels[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(5): 1716-1720.

[2] 邓长华. 血浆 D-二聚体对脊柱结核患者术后早期深静脉血栓形成的诊断价值[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(3): 471-472.

[3] DI NISIO M, SQUIZZATO A, RUTJES A W, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review [J]. *J Thromb*

Haemost, 2007, 5(2): 296-304.

- [4] SWIATKIEWICZ A, JURKOWSKI P, KOTSCHY M, et al. Level of antithrombin III, protein C, protein S and other selected parameters of coagulation and fibrinolysis in the blood of the patients with recurrent deep venous thrombosis[J]. *Med Sci Monit*, 2002, 8(4): CR263-268.
- [5] 杨阳, 吴嘉, 汪俊军. FIB 和 D-二聚体联合 GRACE 评分与急性冠脉综合征的风险预测[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(1): 99-102.
- [6] 张红雨, 马兴璇. 联合检测 D-二聚体和 CA153 在乳腺癌诊治中的临床意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 30(2): 137-138.
- [7] 刁雪, 彭兰欢, 曾婷婷, 等. 血细胞计数和 D-二聚体检测在肺癌并发血栓患者中的变化研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2015(1): 68-71.
- [8] BISS T T, BRANDÃO L R, KAHR W H, et al. Clinical probability score and D-dimer estimation lack utility in the diagnosis of childhood pulmonary embolism [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(10): 1633-1638.
- [9] ELF J L, STRANDBERG K, NILSSON C, et al. Clinical probability assessment and D-dimer determination in patients with suspected deep vein thrombosis, a prospective multicenter management study [J]. *Thromb Res*, 2009, 123(4): 612-616.
- [10] VAN DER VELDE E F, TOLL D B, TEN CATE-HOEK A J, et al. Comparing the diagnostic performance of 2 clinical decision rules to rule out deep vein thrombosis in primary care patients [J]. *Ann Fam Med*, 2011, 9(1): 31-36.
- [11] MUSZBEK L, BERECZKY Z, BAGOLY Z, et al. Factor XIII: a coagulation factor with multiple plasmatic and cellular functions [J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(3): 931-972.
- [12] BERECZKY Z, MUSZBEK L. Factor XIII and venous thromboembolism [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2011, 37(3): 305-314.
- [13] RAMACCIOTTI E, BLACKBURN S, HAWLEY A E, et al. Evaluation of soluble P-selectin as a marker for the diagnosis of deep venous thrombosis [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011, 17(4): 425-431.
- [14] MUSZBEK L, YEE VC, HEVESSY Z. Blood coagulation factor XIII: structure and function [J]. *Thromb Res*, 1999, 94(5): 271-305.
- [15] MUSZBEK L, BERECZKY Z, BAGOLY Z, et al. Factor XIII and atherothrombotic diseases [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2010, 36(1): 18-33.

(收稿日期: 2018-02-14 修回日期: 2018-05-19)