

D-二聚体检测及临床应用研究

杨春霞

(天津市蓟州区人民医院检验科,天津 301999)

摘要:D-二聚体是可溶的纤维蛋白降解产物,是由纤维蛋白溶解系统对血栓的有序分解产物,是临床凝血和纤溶激活的重要检测指标。因D-二聚体检测具有高度敏感性和阴性预测能力,使其在临床静脉血栓形成、弥漫性血管内凝血、急性冠脉综合征等疾病的鉴别诊断和治疗监测方面得到广泛应用。但D-二聚体检测多样化,不同检测方法检测结果存在差异;且D-二聚体表达水平受个体差异影响,一定程度限制了D-二聚体在临床的应用。本文主要就D-二聚体的形成机制、检测方法以及在临床的应用进行综述,以期能为D-二聚体检测的合理应用提供参考依据。

关键词:D-二聚体;纤维蛋白;血栓;急性冠脉综合征

中图分类号:R446

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.12.040

文章编号:1006-1959(2023)12-0189-04

Research on D-dimer Detection and Clinical Application

YANG Chun-xia

(Laboratory Department of Jizhou People's Hospital,Tianjin 301999,China)

Abstract:D-dimer is a soluble fibrin degradation product, which is an orderly decomposition product of thrombus by fibrinolysis system. It is an important detection index of clinical coagulation and fibrinolysis activation. Because of its high sensitivity and negative predictive ability, D-dimer detection has been widely used in the differential diagnosis and treatment monitoring of clinical venous thrombosis, diffuse intravascular coagulation, acute coronary syndrome and other diseases. However, the detection of D-dimer is diversified, and the results of different detection methods are different. The expression level of D-dimer is affected by individual differences, which limits the clinical application of D-dimer to a certain extent. This article mainly reviews the formation mechanism, detection methods and clinical application of D-dimer, in order to provide reference for the rational application of D-dimer detection.

Key words:D-dimer;Fibrin;Thrombosis;Acute coronary syndrome

D-二聚体(D-dimer)可在全血或血浆中测得,仅发生于凝血之后,交联纤维蛋白形成和降解的D-二聚体才能被激活^[1]。因此,D-二聚体是临床体内血液高凝状态、纤溶系统被激活的重要标志物。随着现代医学的不断发展,D-二聚体在临床疾病诊疗中的应用可行性显著增加,如评价溶栓治疗预后、恶性肿瘤患者病情进展等^[2]。但是随着D-二聚体在临床的不断应用,其检测方法不断发展,并且趋于多样化。不同检测方法检测结果存在差异,特别是在连续动态监测过程中,D-二聚体水平确定、监测时间等问题尚无统一标准,还需要临床进一步探究证实。本文从D-二聚体的形成机制入手,综述D-二聚体的检测方法及其在临床的应用进展。

1 D-二聚体的形成机制

D-二聚体来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块,溶解过程涉及凝血酶、活化因子、纤溶酶三种酶的作用。纤维蛋白原是由3对(α 、 β 、 γ 链)相互缠绕的多肽链组成的对称二聚体,各多肽链之间由二

硫键链接^[3]。随着凝血激素激活,凝血酶作用域纤维蛋白原将发生降解,转变为纤维蛋白单体(α 、 β 、 γ),即D-E-D结构,并呈规则的链接为可溶性纤维蛋白单体聚合体。血浆因子、凝血酶以及可溶性纤维蛋白聚合物复合物,会促使单体间发生交联反应,形成稳定的不溶性纤维蛋白聚合体。而随着交联纤维蛋白的生成,纤维溶酶溶解系统激活,交联纤维蛋白在纤溶酶介导下发生降解反应,最终生成各种分子量的纤维蛋白降解产物^[4]。纤维蛋白凝块的形成,纤维蛋白溶解过程开始,并降解成各种可溶片段。其中包含二聚体的复合物,具有两个共价结合的D结构,即所谓的D-二聚体,是交联纤维蛋白的特异性降解产物。D-二聚体会在血液中不断循环,直至网状内皮系统、肾脏完全清除,其半衰期约为8 h。

2 D-二聚体的检测

2.1 D-二聚体的检测原理 研究证实^[5],只有在凝血后,交联纤维蛋白形成和降解时的D-二聚体才能被激活。因此,D-二聚体检测可作为纤溶激活和血栓形成的特异性标志物。临床检测D-二聚体包括两个步骤:第一,D-二聚体片段必须被单克隆抗体捕获,且捕获抗体需要能够被固定在微孔板或膜结构这种

作者简介:杨春霞(1971.1-),女,天津人,本科,副主任技师,主要从事糖尿病的诊断研究

大结构上,或能与红细胞连接;第二,用于检测的单克隆抗体在捕获 D-二聚体后能够被定量检测。因此,D-二聚体必须具有两个不同的表位,才能通过纤维蛋白片段测定法进行检测。在基于凝集的测定中,相同的单克隆抗体既作为捕获抗体又作为检测抗体。

2.2 D-二聚体的检测方法

2.2.1 乳胶凝集法 乳胶凝集法检测原理是以抗 D-二聚体特异性单克隆抗体标记乳胶颗粒与待测血浆中 D-二聚体发生凝集,以此判断其含量。从理论上分析该方法具有较高的特异性、可行性。张鸿艳等^[9]研究指出,乳胶凝集法测定 D-二聚体浓度,随年龄的增高而增高。分析认为,可能是由于随年龄的增长,造成凝血活化因素逐渐增加,因而 D-二聚体水平随之升高。而不同 D-二聚体片段在血浆中浓度存在差异,从而不能排除是来自不同人群样本所造成的误差。总之,乳胶凝集法检测 D-二聚体不适用于大批量检测。

2.2.2 酶联免疫吸附法(ELISA)和酶联荧光分析法(ELFA) ELISA 检测方法是采用双抗体夹心法检测 D-二聚体,是临床 D-二聚体检测的经典方法。侯寒进等^[7]的研究指出,快速 ELISA 检测 D-二聚体敏感度为 95.10%,特异性为 44.10%。因此,ELISA 检测 D-二聚体具有较高的敏感性,可作为筛查首选方法,可一定程度缩小筛查范围。但 ELISA 检测方法操作繁复,检测时间长,且需要操作人员专业水平高,不适用于急诊检验。而 ELFA 检测是在 ELISA 基础上实现对 D-二聚体的快速定量检测,是将酶联免疫抗体夹心法与荧光的结合。ELFA 检测在保证传统 ELISA 检测高敏感度的前提下,最大化缩短检测时间,并对单个样本进行检测,相对 ELISA 具有更优的临床应用价值。

2.2.3 乳胶增强型免疫比浊法 乳胶增强型免疫比浊法可实现仪器自动化测定,仪器通过对浊度改变的检测,将吸光度转换为浓度值,从而实现定量检测 D-二聚体。杨宏伟等^[8]报道,乳胶增强型免疫比浊法具有快速检测、稳定性高、灵敏度高的优势,合理应用可为临床疾病诊疗提供更可靠的参考依据。

2.2.4 胶体金免疫渗透法 胶体金免疫渗透法是包被有抗 D-二聚体单克隆抗体的多空薄膜,且单抗上偶联胶体金。如果待测标本中 D-二聚体与单抗结合后所产生的红色强度可被仪器识别,则强度与血浆中 D-二聚体水平成比例,从而可实现对 D-二聚体的

定量检测。王晓丽等^[9]采用胶体金免疫渗透法检测 D-二聚体,具有简便、快速、定量的优点,可及时检测单个或成批标本,特别适用于 D-二聚体的急诊检测。临床选择合适的检测方法,可避免因方法不同引起的医疗风险。目前,较理想的 D-二聚体检测方法应具备简便、快速、可定量检测、重复性好,且具备较高的敏感性和阴性预期值。

3 D-二聚体的临床应用

3.1 下肢深静脉血栓(DVT)与肺栓塞(PE)的早期排除诊断 DVT 和 PE 是临床常见的静脉血栓栓塞性疾病,临床早期鉴别诊断难度较大。临床诊断 DVT 和 PE 的黄金标准是静脉造影,但是静脉造影属有创检查。研究显示^[10],DVT 和 PE 患者 D-二聚体水平均会显著升高,进一步表明 DVT 和 PE 患者均存在纤溶亢进的情况。因此,检测 D-二聚体可早期排除 DVT 和 PE 诊断,避免因静脉造影造成的危险和损伤。马明静等^[11]报道指出,采用 D-二聚体检测对怀疑为 PE 患者进行病情诊断,结果显示诊断敏感度为 95.18%、特异度为 50.19%,阳性预测值为 89.10%,阴性预测值为 100%,从而准确排除 DVT 和 PE。但是袁武锋等^[12]的研究发现,D-二聚体检测对主干血管与分支血管患者发生肺栓塞诊断准确性存在差异,且主干血管栓塞诊断准确率高于分支血管。因此,通过 D-二聚体可判断肺栓塞患者肺部主干血管是否发生栓塞,但对亚肺断血管无法明确判断。总之,临床对 DVT 和 PE 患者病情的诊断,应采用检测 D-二聚体联合其他方法,以提高诊断准确性、灵敏性和特异性,降低漏诊、误诊情况。

3.2 溶栓治疗评估及血栓复发监测 沈烨琪等^[13]的研究认为,D-二聚体水平可一定程度反映溶栓治疗疗效。蒋陈晓等^[14]的研究结果则指出,脑梗死患者 D-二聚体水平显著升高,且与病情严重程度、梗死灶大小显著相关。由此可见,D-二聚体与脑梗死的早期风险、发生、发展密切相关。同时随访发现,脑梗死溶栓治疗后,血栓溶解,患者临床症状减轻,认知功能恢复,病情显著缓解,D-二聚体水平趋于正常。因此,临床动态检测 D-二聚体水平,对评估溶栓效果、判断血栓以及预测认知功能均具有一定的意义,并且 D-二聚体恢复正常可作为停止溶栓的指征。连丽霞等^[15]的报道指出,不同疾病溶栓治疗中 D-二聚体峰值变化时间存在差异,其中急性脑梗死和心肌梗死患者溶栓后 1~6 h,D-二聚体可达到峰值,24 h 可降至溶栓前水平。而下肢深静脉血栓溶栓治

疗时,D-二聚体峰值在 24 h 或以后出现。可见不同疾病溶栓治疗应持续至 D-二聚体下降至正常范围。此外,急性脑梗死和脑出血临床症状相似,而治疗原则却存在显著差异。在黄晶等^[16]的对比研究中发现,脑出血和脑梗死 D-二聚体阳性率存在显著差异,且急性脑梗死(93.28%)显著高于急性高出血(15.76%)($P<0.05$),可见检测 D-二聚体可以鉴别诊断急性脑梗死和脑出血。总之,D-二聚体检测在溶栓治疗评估、血栓复发监测以及鉴别急性脑出血和脑梗死方面均具有积极作用,尤其是对溶栓治疗患者,有助于临床医师及时调整治疗计划。

3.3 恶性肿瘤、白血病的监测 恶性肿瘤患者通常伴有凝血异常,血浆中 D-二聚体水平显著升高,且与浸润程度具有较大的关联性。癌细胞可通过直接或间接机制,对人体微环境产生促血栓形成作用。杜秀娟等^[17]研究发现,黑色素瘤患者 D-二聚体水平越高,患者预后越差,可见 D-二聚体在血浆中的水平可一定程度提示黑色素瘤恶性程度,并对黑色素瘤的治疗发挥指导作用。王猛等^[18]研究发现,急性和复发期白血病患者 D-二聚体水平显著升高,提示血浆 D-二聚体可反应急性白血病患者病情变化,临床动态监测 D-二聚体水平利于其诊断、病情观察及疗效评估。但是 D-二聚体检测对恶性肿瘤、白血病患者预防血栓形成获益情况尚未完全明确,还需要临床不断探索。

3.4 妊娠高血压综合征 研究发现^[19],妊娠期间孕妇血液系统凝血因子、水平发生改变,血浆 D-二聚体呈升高趋势。因此,孕妇纤维蛋白溶解活性上调,机体处于一个相对程度的高凝状态。而随着孕期的增长,纤维蛋白溶解活性或发生代偿性增加,以维持纤维蛋白溶解和凝血动态平衡。在杨帆等^[20]的研究中,妊娠高血压综合征孕妇 D-二聚体水平显著高于健康孕妇($P<0.05$)。该结论进一步证明 D-二聚体水平可一定程度反映孕妇可能发生的并发症,特别是妊娠高血压综合征。在产前动态观察妊娠高血压综合征患者 D-二聚体变化情况,对妊娠高血压综合征患者病情变化、预防弥散性血管内凝血的发生具有重要的价值。但是陈磊^[21]的回顾性研究显示,健康孕妇 D-二聚体水平也存在较高的生物变异,并且不同个体、群体之间差异较大,一定程度限制 D-二聚体预测妊娠结局的价值。总之,D-二聚体检测在妊娠高血压综合征诊断、病情监测方面具有重要的意义,但是其价值还需要临床进一步探究证实。

3.5 肝脏疾病(重症肝炎、肝硬化)的监测 肝脏作为重要的人体代谢器官,可合成多种凝血因子,并参与内外源性凝血系统^[22]。袁成立^[23]的研究发现,肝病患者血浆 D-二聚体水平显著升高,且随病情严重呈逐渐上升趋势。可见,肝病患者机体处于高凝状态,并且呈现出不同程度的纤溶亢进状况。临床可通过检测血浆 D-二聚体水平,评估肝病并发纤溶亢进引起的出血。肝硬化患者肝细胞发生严重坏死,凝血因子减少,蛋白合成降低,从而造成凝血功能障碍^[24]。同时血管内皮受损会激活外源性凝血机制,从而使纤维蛋白发生溶解,进而使血浆 D-二聚体水平升高。卢建新等^[25]研究显示,肝硬化、肝癌患者血浆 D-二聚体水平显著高于健康者($P<0.05$)。徐静等^[26]的研究指出,肝硬化病情与血浆 D-二聚体水平具有密切的相关性,该结论也进一步证实以上结论。总之,对于肝硬化患者,监测血浆 D-二聚体水平,可早期了解纤维蛋白溶解系统亢进程度,并进一步评估患者出血、预后情况。

3.6 糖尿病并发症 糖尿病患者普遍存在糖脂代谢紊乱,会进一步造成血液高凝、高黏状态。因此,糖尿病在临床也被认为是一种血栓前状态。相关研究显示^[27],糖尿病患者 D-二聚体水平高于非糖尿病患者($P<0.05$),提示 D-二聚体可作为糖尿病诊断的重要指标,但是其可行性还需要临床进一步探究。其原理是,糖尿病患者高血糖会造成血管内皮损伤,导致广泛微血管或血栓,增加微血管病变的风险。而纤溶和凝血机制改变,会导致血浆高凝,进一步加剧微血管病变。因此,临床早期发现糖尿病患者高凝、血液流变学改变,并及时给予有效干预,可一定程度延缓微血管病变的发生发展。因此,临床定期检测糖尿病患者血 D-二聚体水平,有助于观察糖尿病的发生发展以及糖尿病并发症的预防。

3.7 急性心血管疾病病情评估 常见的急性心血管疾病包括急性冠状动脉综合征(ACS)和急性主动脉夹层(AAD)。陶莉莉^[28]研究指出,在早期 AAD 筛查中,D-二聚体具有一定的应用价值,并且其水平高低可对 AAD 进行鉴别分型,进一步为临床治疗提供可靠依据。张玲玲^[29]的研究发现,D-二聚体 $<500\text{ }\mu\text{g/L}$ 具有较高的灵敏度、阴性预测值,可有效排除低风险患者的急性主动脉夹层诊断。但对于非低风险患者仅以 D-二聚体难以排除急性主动脉夹层风险。因此,单独通过 D-二聚体诊断急性主动脉基层的可行性有限制,具有一定的局限性。

4 总结

D-二聚体检测在临床中具有重要的应用价值,对患者无创伤,安全性高,且检测快速方便。D-二聚体可反映纤维蛋白溶解处于亢进状态,并且在多种疾病中D-二聚体会表现出不同程度水平的升高,进一步反映血液状态。所以,可通过检测D-二聚体水平,为临床疾病诊断、治疗提供一定科学依据。随着D-二聚体在临床的广泛应用,D-二聚体检测方法日益标准,其在临床的应用价值越来越突出,临床可依据患者的具体情况科学合理选择检测方法,避免因检测方法不同引起风险。虽然D-二聚体检测在疾病诊断方面具有一定意义,但具体的范围、方式尚无统一标准。今后可进行前瞻性研究,规范D-二聚体检测,同时探索D-二聚体对临床疾病病情或治疗效果进行更加精准的评价。

参考文献:

- [1] Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(19): 2411-2420.
- [2] 田文芳, 易素芬, 郑水华. 纤溶酶- α_2 纤溶酶抑制物复合物凝血酶抗凝血酶复合物血栓调节蛋白测定弥散性血管内凝血早期诊断中的意义[J]. 实用医技杂志, 2019, 26(1): 7-9.
- [3] Takeshima M, Ishikawa H, Shimizu K, et al. Incidence of venous thromboembolism in psychiatric inpatients: a chart review[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2018, 14: 1363-1370.
- [4] Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, bad, and ugly[J]. Int J Lab Hematol, 2017, 39(Suppl 1): 98-103.
- [5] 张玥, 元雪, 刘湘, 等. 血小板参数、纤维蛋白原和D-二聚体对深静脉血栓形成中不同中医证型的诊断价值[J]. 国际中医中药杂志, 2021, 43(8): 751-756.
- [6] 张鸿艳, 任静, 杨晴, 等. D-二聚体2种检测方法的参考值建立和排除静脉血栓栓塞症临界值设定[J]. 临床检验杂志, 2020, 28(6): 175-177.
- [7] 侯寒进, 蒋佳利, 冯文卓, 等. 光激化学发光法在D-二聚体单克隆抗体筛选中的应用[J]. 吉林医药学院学报, 2020, 11(9): 79-81.
- [8] 杨宏伟, 樊一笋. 免疫比浊法测定D-二聚体假阳性病例干扰分析[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(5): 361-363.
- [9] 王晓丽, 李林. D-二聚体胶体金免疫层析法定量检测试剂盒性能评价[J]. 生物化工, 2021, 25(6): 171-173.
- [10] 王孝高, 王颖, 宋涛, 等. D-二聚体在下肢深静脉血栓形成导管溶栓过程中疗效评估的作用[J]. 重庆医学, 2020, 19(3): 327-329.
- [11] 马明静, 刘道阔, 王庆凯, 等. D-二聚体水平在下肢深静脉血栓形成治疗中的监测价值研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 20(1): 491-493.
- [12] 袁武锋, 蒋雷, 郑素洁. 尿激酶溶栓治疗对下肢深静脉血栓合并急性肺栓塞患者凝血功能、D-二聚体、N-末端脑钠肽前体的影响[J]. 中华全科医学, 2017, 12(8): 242-245.
- [13] 沈烨琪, 徐良额, 张圣, 等. 血清D-二聚体在急性缺血性脑卒中静脉溶栓出血转化及预后预测中的价值研究[J]. 浙江医学, 2020, 30(5): 179-181.
- [14] 蒋陈晓, 杨婷, 郝有丽, 等. D-二聚体水平对急性脑梗死患者溶栓疗效的预测意义[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 15(2): 140-143.
- [15] 连丽霞, 张佩兰, 罗玉福, 等. 比较静脉溶栓与双抗治疗脑梗死后PLT、凝血指标、D-二聚体变化[J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 30(1): 202-205.
- [16] 黄晶, 刘颖, 吴正刚, 等. 血清D-二聚体与急性缺血性脑卒中患者rt-PA静脉溶栓后早期神经功能改善及预后的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 10(5): 162-164.
- [17] 杜秀娟, 曾卓平, 张秀梅, 等. 血栓弹力图、纤维蛋白原及D-二聚体检测在恶性肿瘤患者凝血功能评估中的应用[J]. 检验医学与临床, 2019, 27(8): 400-403.
- [18] 王猛, 于丹军, 刘匀, 等. 血浆凝血与纤溶标志物对急性白血病合并DIC患者早期诊断及预后的评估价值[J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(8): 938-942.
- [19] Aisabokhale FA, Akingbola TS, Bamidele K. D-dimer as a Predictor of Altered Coagulation in HIV Patients in Nigeria[J]. Niger J Physiol Sci, 2019, 34(1): 99-105.
- [20] 杨帆, 高盼. 血小板参数、D-二聚体在妊娠高血压综合征早期肾损伤患者中的表达及临床意义[J]. 陕西医学杂志, 2021, 5(4): 55-58.
- [21] 陈磊. 联合检测FDP和D-D对妊娠高血压综合征诊断的临床意义[J]. 吉林医学, 2018, 15(2): 63-65.
- [22] 樊和斌, 陈彩云, 杨东亮, 等. D-二聚体在肝硬化、肝癌患者中的临床价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 20(8): 111-114.
- [23] 袁成立. 纤维蛋白原、活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间、凝血酶时间、D-二聚体检测对评定肝硬化患者肝损伤程度的意义[J]. 吉林医学, 2018, 15(5): 349-352.
- [24] 张宁, 何小帆, 张亚亚. 凝血四项联合D-二聚体(D-D)水平检测在乙型肝炎肝硬化患者出血风险预测中的应用价值分析[J]. 四川解剖学杂志, 2020, 12(2): 91-94.
- [25] 卢建新, 陈晓敏, 陈作波. 晚期肝癌患者血浆纤维蛋白原和D-二聚体水平变化的影响[J]. 实用癌症杂志, 2018, 14(6): 60-64.
- [26] 徐静, 纪冬, 王春艳, 等. 乙型肝炎肝硬化患者血浆D-二聚体水平变化的临床意义[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 15(3): 192-194.
- [27] 黄爱红, 张庆仪, 何智. 2型糖尿病肾病患者血清D-二聚体和胆红素水平变化及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 14(12): 127-129.
- [28] 陶莉莉. D-D/ADDD 临界值联合 ADDRS 在诊断急性主动脉夹层中的应用[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2020.
- [29] 张玲玲. D-二聚体在急性主动脉夹层预后及临床分型的价值[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2021.

收稿日期: 2022-08-15; 修回日期: 2022-08-25

编辑/成森