·论　著·

血流感染患者 D-二聚体测定的临床意义

王书侠,张家明,姚孝明,陈光毅,钟　丽,陈　娟△(南京中医药大学附属中西医结合医院/江苏省中医药研究院检验科,南京　210028)

【摘要】 目的　探讨急性血流感染(BSI)患者血浆 D-二聚体的水平及临床意义。**方法**　胶乳增强免疫比浊法检测 111 例 BSI 患者和 38 例非 BSI 患者的血浆 D-二聚体水平,比较两组 D-二聚体水平的差异。**结果**　BSI患者的 D-二聚体水平[2.034(1.190～4.666)mg/L]明显高于非 BSI 者[0.966(0.157～2.056)mg/L],差异有统计学意义($P<0.01$);BSI 患者革兰阳性球菌感染组的 D-二聚体水平[2.054(1.097～4.768)mg/L]与革兰阴性杆菌感染组[1.824(1.291～4.814)mg/L]相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论**　BSI 患者体内存在着凝血和纤溶活性的异常,D-二聚体可作为非特异性炎性指标,辅助血流感染患者病情及疗效的监测。

【关键词】 D-二聚体;　血流感染;　临床意义

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.05.020　**文献标志码:**A　**文章编号:**1672-9455(2016)05-0628-02

Clinical significance of plasm D-dimer detection in patients with bloodstream infection

WANG Shu-xia, ZHANG Jia-ming, YAO xiao-ming, CHEN guang-yi, ZHONG Li, CHEN Juan△ (Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine/Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210028, China)

【Abstract】 Objective　To investigate the level and clinical significances of plasma D-dimer in the patients with the acute blood stream infection (BSI). **Methods**　The latex enhanced immune turbidimetric method was adopted to detect plasma D-dimer level in 111 cases BSI and 38 cases of non-BSI. The detection results were compared between BSI and non-BSI. **Results**　The D-dimer level in the BSI patients was 2.034(1.190－4.666)mg/L, which was significantly higher than 0.966(0.157－2.056)mg/L in the non-BSI patients, the difference was statistically significant ($P<0.01$); the D-dimer level had no statistical difference between the Gram-positive cocci infection and Gram-negative bacilli infection[1.824(1.291－4.814)mg/L *vs.* [2.054(1.097－4.768) mg/L, $P>0.05$]. **Conclusion**　The abnormality of coagulation and fibrinolysis activity exists in the BSI patients. D-dimer can be used as a nonspecific inflammation index for auxiliarily monitoring the disease condition and curative effect in the BSI patients.

【Key words】 D-dimer;　BSI;　clinical significance

D-二聚体是纤溶酶水解交联纤维蛋白后形成的特异性降解产物,是体内高凝状态和继发性纤溶亢进的早期分子标志物之一[1]。但近年来发现,在一些肿瘤、感染或炎性时,常伴随 D-二聚体的升高[2-3]。血流感染(BSI)即败血症或脓毒血症,是一种严重的全身感染,重者可出现感染性休克、多脏器衰竭、弥散性血管内凝血(DIC)等,病死率高,早期诊断并给予有效的抗感染或溶栓治疗是改善败血症预后的关键[4]。本文回顾分析了 BSI 患者 D-二聚体水平的变化,旨在探讨 D-二聚体作为危重程度的辅助指标外,更重要的是监测患者是否存在血液高凝状态及微血管内凝血,从而合理开展抗凝药的治疗,避免系统的过度激活[5-6]。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2014 年 6 月至 2015 年 2 月本院收治的 BSI 患者,血培养阳性同时进行 D-二聚体检测的住院患者 111 例和 2015 年 1～3 月血培养阴性且同时进行 D-二聚体检测的住院患者 38 例,若同一患者间隔不同的时间血培养结果不同(阳性转阴性或菌株不同),则所对应的血培养及 D-二聚体检测结果均入选统计记录。

1.2　仪器与试剂　BE Thrombolyzer-XRM 血凝仪为德国德林公司,配套试剂为武汉塞力斯公司代理,按试剂盒说明书操作;全自动血培养系统 BACTEC FX 及其配套 BACTEC PLUS 血培养瓶为美国 BD 公司产品(2013 年 6 月购买);MicroScan Walk-Away40 全自动细菌鉴定及药敏分析仪为德国西门子公司生产,原装鉴定药敏复合卡也由该公司提供。

1.3　检测方法

1.3.1　D-二聚体的检测　抽取静脉血,枸橼酸钠抗凝,采用 BE Thrombolyzer-XRM 及该公司原装试剂进行 D-二聚体定量检测,试剂定标和质控均正常,D-二聚体小于 0.5 mg/L 为正常参考范围。

1.3.2　血培养与病原菌鉴定　血培养仪阳性报警后,抽取培养液转种血平板,根据菌落形态、革兰染色上 MicroScan Walk-Away40 全自动微生物鉴定仪进行细菌鉴定和药敏;血培养5 d 未出现阳性报警则按阴性结果处理。

1.4　统计学处理　采用 SPSS16.0 软件对数据进行处理及统计学分析,计量资料以中位数、四分位数间距 $M(P25～P75)$ 表示,组间比较用两个独立样本非参数检验,计数资料以百分率表示,组间比较采用四格表资料的卡方检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　BSI 患者的病原菌分布　111 例血流感染主要在急诊内科和 ICU 的住院患者,病原菌以革兰阳性球菌(GPC)为主,65 例,其次为革兰阴性杆菌(GNB),46 例,GPC 以凝固酶阴性葡

作者简介:王书侠,女,硕士,副主任技师,主要从事微生物耐药及中药抗炎机制方面的研究。　△　**通讯作者**,E-mail:chenjuan8110@126.com。

菊球菌为主,GNB 以大肠杆菌为主。

2.2 BSI 和非 BSI 患者的 D-二聚体水平　BSI 组血浆 D-二聚体的中位数和阳性率为 2.034 mg/L 和 85.59%,非 BSI 组血浆 D-二聚体的中位数和阳性率为 0.966 mg/L 和 39.47%,对 BSI 组与非 BSI 组血浆 D-二聚体的中位数和阳性率分别进行非参数检验和 χ^2 检验,差异有统计学意义($P<0.01$),提示 BSI 组 D-二聚体浓度及阳性率明显高于非 BSI 组。见表 1、图 1。

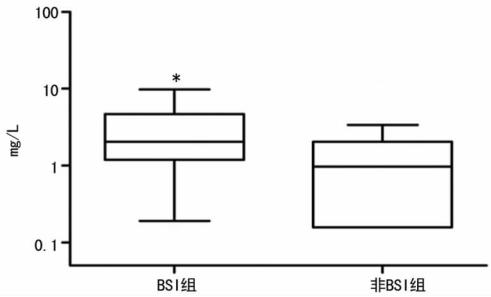
2.3 不同菌群感染组的 D-二聚体水平　BSI 患者的革兰阳性球菌感染组的 D-二聚体浓度和阳性率与革兰阴性杆菌感染组相比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2、图 2。

表 1　BSI 和非 BSI 患者的 D-二聚体水平

组别	n	$M(P25\sim P75)$	阳性 n(%)	Z	P	χ^2	P
BSI 组	111	2.034(1.190～4.666)	95(85.59)	−3.705	$P<0.05$	31.15	$P<0.001$
非 BSI 组	38	0.966(0.157～2.056)	15(39.47)				

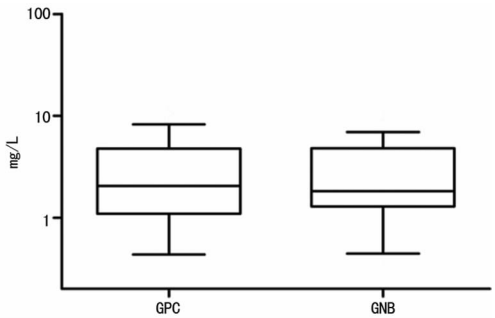
表 2　BSI 患者不同菌群感染组的 D-二聚体水平

组别	n	$M(P25\sim P75)$	阳性 n(%)	Z	P	χ^2	P
GPC 组	65	2.054(1.097～4.768)	55(84.62)	−0.018	$P>0.05$	0.12	$P>0.05$
GNB 组	46	1.824(1.291～4.814)	40(86.95)				



注:水平线和盒子分别代表 $M(P25,P75)$;与非 BSI 组比较,* $P<0.05$。

图 1　BSI 和非 BSI 组 D-二聚体水平的分层图



注:水平线和盒子分别代表 $M(P25,P75)$;GPC 与 GNB 比较,$P>0.05$。

图 2　GPC 和 GNB 的 D-二聚体水平的分层图

3　讨　论

D-二聚体是纤维蛋白在纤溶系统作用下产生的可溶性降解产物,其浓度升高提示体内纤维蛋白溶解活性增强,因此健康人血浆中此种降解产物甚微,骨折、妊娠、感染、栓塞、应激等也会引起 D-二聚体升高[7]。BSI 属于严重的全身性感染,感染早期即可因炎性损伤血管内皮细胞,过度释放的炎性介质和细胞因子也可通过多种途径激活凝血系统,导致局部微血栓形成和 D-二聚体升高[8-9]。提高炎性与凝血之间关系的认识将有助于选择新的靶向治疗,避免感染性休克和 DIC 的发生。

D-二聚体水平在感染期明显升高,是凝血功能紊乱的早期的灵敏指标。本研究结果表明,BSI 患者较非 BSI 患者的 D-二聚体水平明显升高,说明 BSI 患者体内存在着纤维蛋白原增多和凝血、纤溶活性的异常。BSI 患者 D-二聚体的中位数和阳性率明显高于非 BSI 患者,如果尽可能排除 BSI 患者凝固酶阴性葡萄球菌污染的可能,其中位数和阳性率可能还会进一步上调;而在非 BSI 患者,D-二聚体仍有 39.47%的阳性率,这可能是因为非 BSI 患者未排除其他部位的感染或其他合并症或并发症的可能。而在 BSI 患者的革兰阳性菌和阴性菌感染之间,D-二聚体的阳性率或中位数无明显差异。由于革兰阳性菌感染主要分泌外毒素,而革兰阴性菌主要是内毒素,说明 D-二聚体的产生与革兰阳性菌或阴性菌分泌的毒素类型没有明显的关系,不能通过 D-二聚体的明显升高来判断细菌感染的类型,这与炎性指标降钙素原有所不同[10]。

D-二聚体检测方便、经济,可以常规开展。在 BSI 患者抗感染治疗的同时联合检测 D-二聚体,根据 D-二聚体水平的变化可辅助判断病情的严重程度及疗效[11-12]。根据病情适当使用抗凝、抗纤溶和保护血管内皮的药物,以早期预防和阻断 DIC 的发生、减轻或延缓病情的发展,从而改善预后。

参考文献

[1] Chen WH,Tang LQ,Wang FW,et al. Elevated levels of plasma D-dimer predict a worse outcome in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. BMC Cancer,2014,14(1):583.

[2] Mentes O,Eryilmaz M,Harlak A,et al. D-dimer become a new diagnostic parameter for acute appendicitis[J]. Am J Emerg Med,2009,27(3):765-769.

[3] Ay C,Dunkler D,Pirker R,et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients[J]. Haematologica,2012,97(8):1158-1164.

[4] Gasch O,Camoez M,Dominguez MA,et al. Predictive factors for mortality in patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bloodstream infection:impact on outcome of host,microorganism and therapy[J]. Clin Microbiol Infect,2013,19(11):1049-1057.

[5] 王书侠,张家明,吴凯,等.血流感染的病(下转第 632 页)

内表达,参与心脏的生理病理过程。CT-1 的作用具有双向性,在正常表达的情况下能够抑制心肌细胞凋亡,具有心肌保护作用。但在长期或慢性缺氧条件下,多种转录因子激活促进 CT-1的高表达,高表达的 CT-1 主要通过 JAK/STAT3 途径激活心肌转录因子 GATA4,最终促进心肌细胞肥大[7]。现已证实 CT-1 与心力衰竭、急性冠脉综合征及动脉粥样硬化等多种心血管疾病的发生发展有关[8-9]。因此,CT-1 既参与心脏正常生理功能,也参与心血管疾病的发生发展过程,其异常升高常暗示某些疾病的发生,有研究认为其可作为慢性心力衰竭的生物学标志物[10-11]。本研究结果显示 OSAHS 患者血清CT-1上升,在轻度、中度和重度 OSAHS 三组患者中差异也有统计学意义($P<0.05$),OSAHS 病情越严重,血清 CT-1 水平更高,其趋势与 IL-6 一致,同样可用于反应 OSAHS 患者病情的严重程度。此外,在合并高血压的 OSAHS 患者中血清 CT-1 值明显高于非高血压患者($P=0.005$),提示 OSAHS 患者血清 CT-1的升高或能增加高血压的发病风险。OSAHS 能够通过多种机制导致高血压的发生[12]。陈聆等[13]研究认为,高 IL-6 水平可能是 OSAHS 合并高血压的危险因素之一,但 CT-1 是否也参与了 OSAHS 合并高血压发病机制需进一步研究。

综上所述,血清 CT-1 和 IL-6 可用于反映 OSAHS 患者病情的严重程度,血清 CT-1 和 IL-6 的表达上调或提示 OSAHS 患者的病情加重。此外,鉴于 CT-1 和 IL-6 在高血压 OSAHS 患者的高表达及 CT-1 和 IL-6 在心血管疾病发生发展中的生物学效应,或可用于某些心血管疾病的发病风险预测。

参考文献

[1] 李晓勇,冯学仁,崔恩海. 重叠综合征与单纯 OSAHS 患者肺动脉压力情况的比较[J]. 临床肺科杂志,2006,11(4):512-513.

[2] 解思涛,杨军,许蕾,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与高血压关系的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2013,12(24):6337-6338.

[3] 赵鹏展,胡克,崔忠惠,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者呼出气冷凝液中 TNF-α、IL-6 的研究[J]. 临床肺科杂志,2011,16(4):620-622.

[4] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)[J]. 柳州医学,2012,35(3):162-165.

[5] Cavieres V, Valdes K, Moreno B, et al. Vascular hypercontractility and endothelial dysfunction before development of atherosclerosis in moderate dyslipidemia: role for nitric oxide and interleukin-6[J]. Am J Cardiovasc Dis, 2014,4(3):114-122.

[6] Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study[J]. JAMA, 2000, 283(14): 1829-1836.

[7] Robador PA, San José G, Rodríguez C, et al. HIF-1-mediated up-regulation of cardiotrophin-1 is involved in the survival response of cardiomyocytes to hypoxia[J]. Cardiovasc Res, 2011, 92(2): 247-255.

[8] Calabro P, Limongelli G, Riegler L, et al. Novel insights into the role of cardiotrophin-1 in cardiovascular diseases [J]. J Mol Cell Cardiol, 2009, 46(2): 142-148.

[9] Song KX, Wang SX, Huang BH, et al. Plasma cardiotrophin-1 levels are associated with hypertensive heart disease: a meta-analysis[J]. J Clin Hypertens, 2014, 16(9): 686-692.

[10] 罗秀英,张松. 心肌营养素-1 在心血管疾病中的作用及进展[J]. 心血管病学进展,2009,30(S1):59-62.

[11] 刘玉峰,牛丽丽,胡保奎. 心肌营养素 1 血浆水平对慢性心力衰竭诊断的临床价值研究[J]. 医学综述,2013,19(1):165-167.

[12] 李南方,汪迎春. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征导致高血压的机制[J]. 医学与哲学,2013,34(5):10-11.

[13] 陈聆,叶亮,马冠华,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并高血压患者血清白介素-6 及危险因素研究[J]. 诊断学理论与实践,2009,8(6):605-608.

(收稿日期:2015-07-25 修回日期:2015-09-20)

(上接第 629 页)

原菌分布及耐药性分析[J]. 检验医学与临床,2013,10(24):3265-3267.

[6] Nagy Z, Horváth O, Kádas J, et al. D-dimer as a potential prognostic marker[J]. Pathol Oncol Res, 2012, 18(3): 669-674.

[7] Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, et al. Associations between fibrin D-dimer, markers of inflammation, incident self-reported mobility limitation, and all-cause mortality in older men[J]. J AM Geriatr Soc, 2014, 62(12): 2357-2362.

[8] Fukuoka H, Takeuchi T, Matsumoto R, et al. D-dimer as a significant marker of deep vein thrombosis in patients with subclinical or overt Cushing's syndrome[J]. Endocr J, 2014, 61(10): 1003-1010.

[9] 王书侠,陈芳芳,李晓军. B 细胞免疫调控在 SLE 中的作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2008,24(11):1121-1122.

[10] Jain S, Sinha S, Sharma SK, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: a prospective observational study [J]. BMC Res Notes, 2014, 7(1): 458.

[11] 张伟,林兆奋,瞿金龙,等. 急诊感染患者凝血障碍与脓毒症严重程度的关系[J]. 中华急诊医学杂志,2012,21(2):123-127.

[12] Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, et al. Associations between fibrin D-dimer, markers of inflammation, incident self-reported mobility limitation, and all-cause mortality in older men[J]. J AM Geriatr Soc, 2014, 62(12): 2357-2362.

(收稿日期:2015-06-25 修回日期:2015-09-15)