

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.10.005

高水平 D-二聚体在血栓性疾病诊断中的临床价值*

梁凌云, 陈艳霞, 何 艳[△]

(新疆医科大学第一附属医院妇科, 新疆乌鲁木齐 830054)

摘要:目的 探讨高水平 D-二聚体(DD)在血栓性疾病诊断中的临床价值。方法 选择 60 例 DD \geq 2 000 ng/mL 的患者为研究对象,并行下肢血管超声及肺动脉造影检查。结果 当 DD \geq 2 000 ng/mL 时,妇科疾病发生下肢深静脉血栓或肺栓塞的比例为 23.3%。恶性肿瘤晚期、术后卧床 >2 d 及中期妊娠下肢深静脉血栓发生率高。结论 DD 明显升高有助于血栓性疾病的早期诊断,但由于干扰因素影响,临床上需重点监管血栓形成的高风险人群。

关键词: D-二聚体; 静脉血栓; 肺栓塞

中图分类号: R543.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)10-1328-04

Clinical value of high level D-Dimer for diagnosing thrombotic disease*

LIANG Lingyun, CHEN Yanxia, HE Yan[△]

(Department of Gynecology, the First Teaching Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of high level plasma D-dimer (DD) for diagnosing thrombotic disease. **Methods** A total of 60 women with DD level more than 2 000 ng/mL were selected in this study, then underwent venous ultrasonography of the lower extremities and computed tomography pulmonary angiography. **Results** Gynecological diseases with plasma DD level 2 000 ng/mL and more occurred deep venous thrombosis (DVT) of lower extremities or pulmonary thromboembolism (PTE) at a rate of 23.3%. Late stage of gynecological carcinomas, staying in bed more than 2 days after operation, and midtrimester of pregnancy had a high risk of developing DVT. **Conclusion** High level plasma DD provides a good value to diagnose early thromboembolic events, but considering interference factors, it is need to supervise people with high risk of thrombotic disease.

Key words: D-dimer; venous thrombosis; pulmonary thromboembolism

随着大家对血栓性疾病的重视程度提高,临床上逐渐推广、开展静脉血栓形成(VTE)的筛查工作。D-二聚体(DD)水平检测和血管超声检查是经济又实用的检查方法;DD 作为凝血-纤溶动态平衡中交联纤维蛋白特异性降解产物,筛查血栓性疾病的特异度可达到 100%^[1];血管超声检查对 VTE 诊断的灵敏度为 97%,特异度为 94%^[2]。肺栓塞(PTE)是 VTE 的常见并发症,急性 PTE 致死率高,故强调早诊断、早治疗。在妇科疾病诊疗中,存在很多 VTE 的高危因素,如盆腔手术后、恶性肿瘤等。本研究从妇科疾病角度探讨 DD 明显升高时,血栓性疾病的发生状况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 3 月至 2018 年 8 月在本院妇科住院期间筛查 DD \geq 2 000 ng/mL(报告危急值)的 60 例病例作为研究对象,均行下肢血管超声检查及肺动脉造影检查,均为女性,年龄 19~80 岁,中

位年龄 45 岁。

1.2 方法 肢体血管超声检查采用彩色多普勒超声诊断仪(法国 SuperSonic Imagine 公司生产,型号 Aixplorer),发现肢体静脉血栓报告危急值。肺动脉造影检查采用的碘对比剂为上海通用电气药业生产的碘海醇注射液(欧乃派克,35 g/100 mL,用法 1.0~1.5 mL/kg)。CT 为 GE 公司生产的 Lightspeed-VCT,发现 PTE 报告危急值。DD 采用免疫比浊法定量检测,检测仪器为 IL 公司生产的 ACL-TOP 仪器,参考值为 0~280 ng/mL,在参考范围内为阴性,DD \geq 2 000 ng/mL 报告危急值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计分析,研究资料中 DD 水平呈偏态分布,采用中位数(M)和四分位间距(Q₁~Q₃)表示,组间比较采用秩转换的非参数检验(Mann-Whitney U 检验);计数资料比较采用 χ^2 检验,当样本量(n) < 40

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2016D01C283)。

作者简介:梁凌云,女,主治医师,主要从事妇科肿瘤和妇科炎症研究。 [△] 通信作者, E-mail:598321648@qq.com。

或理论频数(T) < 5 时,采用 Fisher 精确概率法检验。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 妇科疾病中 DD 上升情况 60 例研究对象血浆 DD ≥ 2 000 ng/mL, 其中 14 例(23.3%) 并发或合并下肢深静脉血栓形成(DVT)或 PTE。妇科恶性肿瘤中 DD 上升情况见表 1, 非恶性肿瘤妇科疾病中 DD 上升情况(含中期妊娠)见表 2。总体上, 年龄 ≥ 45 岁组 31 例, 血浆 DD 水平为 2 875(2 488 ~ 4 498) ng/mL; 年龄 < 45 岁组 29 例, 血浆 DD 水平为 3 476(2 386 ~ 4 802) ng/mL, (U = 406.0, P = 0.520)。23 例妇科恶性肿瘤中, 年龄 ≥ 45 岁组 17 例, 血浆 DD 水平为 2 654(2 193 ~ 3 808) ng/mL; 年龄 < 45 岁组 6 例, 血浆 DD 水平为 3 827(2 870 ~ 5 078) ng/mL (U = 28.0; P = 0.117)。年龄 ≥ 45 岁组和 < 45 岁组血栓性疾病发生率分别为 22.6%(7/31) 和 24.1%(7/29) ($\chi^2 = 0.02$; P = 0.887); 23 例妇科恶性肿瘤中, 年龄 ≥ 45 岁组血栓性疾病发生率为 29.4%(5/17), 高于 < 45 岁组的 16.7%(1/6) (Fisher 精确检验, P = 1.000)。

表 1 妇科恶性肿瘤患者 DD 水平 (ng/mL)

项目	n	DD[原始值或 M(Q ₁ ~ Q ₃)]
卵巢癌	16	
I 期术后	1	3 497
III ~ IV 期	15	
手术或化疗干预	6	2 639(2 043 ~ 3 061)
未干预	9	3 033(2 434 ~ 5 108)
子宫内膜癌	3	
I 期术后	2	2 130(2 074 ~ 2 186)
IV 期未干预	1	3 476
宫颈癌	2	
I 期术后	1	4 498
IV 期未干预	1	2 200
子宫肉瘤 IV 期未干预	1	4 046
绒癌 IV 期化疗后	1	4 179

妇科恶性肿瘤患者早期血浆 DD 水平为 2 795(2 381 ~ 4 179) ng/mL, 晚期血浆 DD 水平为 2 841(2 102 ~ 4 247) ng/mL, 差异无统计学意义 (U =

32.0, P = 0.626)。卵巢癌早期血浆 DD 水平为 3 497 ng/mL, 晚期血浆 DD 水平为 2 688(2 381 ~ 4 182) ng/mL。妇科恶性肿瘤干预治疗前血浆 DD 水平为 3 254(2 407 ~ 4 798) ng/mL, 干预治疗后血浆 DD 水平为 2 654(2 074 ~ 4 179) ng/mL, 差异无统计学意义 (U = 46.0, P = 0.218)。晚期妇科恶性肿瘤干预治疗前 DD 水平为 3 254(2 407 ~ 4 798) ng/mL, 干预治疗后 DD 水平为 2 654(2 050 ~ 4 179) ng/mL, 差异无统计学意义 (U = 30.0, P = 0.310)。

非妇科恶性肿瘤疾病中, 急性感染性疾病血浆 DD 水平抗感染治疗后明显下降; 术后卧床 > 2 d 者血浆 DD 水平者与卧床 < 1 d 相比未见上升。

表 2 非恶性肿瘤妇科疾病患者 DD 水平 (ng/mL)

项目	n	DD[原始值或 M(Q ₁ ~ Q ₃)]
妇科疾病合并 DVT	3	2 392(2 173 ~ 3 616)
急性盆腔感染	12	
抗感染治疗前	8	5 008(2 240 ~ 6 080)
抗感染 5 ~ 7 d 后	4	2 733(2 770 ~ 5 200)
急性失血 > 1 000 mL(输血前)	8	3 033(2 417 ~ 3 590)
术后卧床 < 1 d	2	2 999(2 109 ~ 3 889)
术后卧床 > 2 d	3	2 733(2 173 ~ 4 887)
绝经后子宫出血	1	2 954
介入治疗后	2	
子宫动脉栓塞术后	1	4 628
合并主动脉夹层术后	1	3 988
DD 持续性升高	1	2 875
DD 一过性升高*	5	5 939(5 148 ~ 6 883)

注: * 一过性升高指未经抗凝治疗, 未经其他临床干预, 当日或次日复查 DD 降至 500 ng/mL 以内

2.2 妇科疾病中 DVT 或 PTE 的发生情况 14 例发生血栓性疾病患者的具体信息见表 3, 血浆 DD 水平明显升高时 (≥ 2 000 ng/mL), DVT 或 PTE 的发生率为 23.3%(14/60)。其中晚期卵巢癌 4 例, 占 28.6%(4/14); 术后卧床超过 2 d 者 6 例(42.9%), 含 1 例晚期卵巢癌术后和 2 例早期子宫内膜癌术后; 中期妊娠合并 DVT 者 2 例(14.3%), 巨大子宫肌瘤 1 例, 输卵管、卵巢脓肿 1 例, 绝经后异常子宫出血 1 例。

表 3 妇科疾病中 DVT 或 PTE 的发生情况

疾病类型	年龄 (岁)	DD 水平 (ng/mL)	主要高危因素	DVT 部位	PTE	女性肿瘤标志物/炎症指标/贫血
子宫内膜样腺癌 Ib 期术后一次化疗后	77	2 186	术后卧床 > 2 d	单侧小腿肌间静脉血栓	是	肿瘤标志物阴性
子宫内膜高分化腺癌 Ia 期术后	56	2 074	术后卧床 > 2 d	单侧小腿肌间静脉血栓	否	肿瘤标志物阴性
卵巢透明细胞癌 IV 期 5 次化疗后术后	46	4 182	肿瘤晚期/术后卧床 > 2 d	单侧腓静脉血栓	否	多种肿瘤标志物升高
卵巢腺癌 IIIc 期(未干预)	77	2 625	肿瘤晚期	—	是	多种肿瘤标志物升高
卵巢癌 IV 期(未干预)	52	3 157	肿瘤晚期	单侧小腿肌间静脉血栓	否	多种肿瘤标志物升高
卵巢透明细胞癌 IIIc 期(未干预)	42	5 167	肿瘤晚期	—	是	多种肿瘤标志物升高
输卵管卵巢脓肿	40	2 276	感染	—	是	炎症指标升高
中期妊娠合并 DVT	26	2 392	妊娠	左侧股总、股浅、腓及胫后静脉	否	—

续表 3 妇科疾病中 DVT 或 PTE 的发生情况

疾病类型	年龄 (岁)	DD 水平 (ng/mL)	主要高危 因素	DVT 部位	PTE	女性肿瘤标志物/ 炎症指标/贫血
中期妊娠合并 DVT	26	3 616	妊娠	左侧股总、股浅、腘及胫后静脉	否	—
巨大子宫肌瘤合并 DVT	43	2 193	压迫	左侧股总、双侧股浅、腘及胫后静脉血栓	否	—
盆底脱垂术后	59	2 733	术后卧床>2 d	单侧小腿肌间静脉血栓	否	均阴性
子宫破裂经腹修补术后	41	2 114	术后卧床>2 d	单侧腘静脉血栓	否	Hb* 为 63 g/L
经腹肌瘤切除术后	42	4 887	术后卧床>2 d	单侧胫后静脉血栓	是	Hb 为 62 g/L
异常子宫出血	60	2 954	心脏病	—	是	多种肿瘤标志物升高 Hb 为 103 g/L

注：* Hb 指血红蛋白，为反映贫血的指标；—为无数据

3 讨 论

血栓性疾病是因体内凝血和纤溶系统成分异常而导致凝血-抗凝失衡引起的血栓形成及血栓栓塞。纤维蛋白原在凝血过程中被凝血酶降解生成交联纤维蛋白，而 DD 是交联纤维蛋白特异性降解产物之一，其明显升高可直接反映血栓形成。VTE 分为浅静脉血栓形成和 DVT，下肢 DVT 易并发急性 PTE，备受临床关注。下肢 DVT 分 3 种类型，即周围型、中心型和混合型。周围型指膝关节以下的 DVT；中心型指髂股静脉血栓形成，以左侧常见。混合型下肢 DVT 也叫全肢型 DVT，可由两种类型的血栓扩展而成。小腿肌间 VTE，原发并局限于腓肠肌和比目鱼肌静脉丛，属于最常见的周围型 DVT，因管径细、分支多，交织成网而血流缓慢，容易形成血栓。另外，周围型 DVT 还常见于腘静脉、胫前静脉、胫后静脉和腓静脉。

研究显示，卵巢恶性肿瘤患者血浆 DD 水平明显高于卵巢良性肿瘤患者和健康体检者；随着卵巢恶性肿瘤分期增加，血浆 DD 检测阳性率逐渐上升，血浆 DD 水平逐渐升高^[3-5]。本研究由于肿瘤病例较少，且部分已进行手术或化疗干预，未得出卵巢恶性肿瘤分期增加时 DD 水平升高的结果。恶性肿瘤患者 VTE 的发生率明显高于非恶性肿瘤患者，是后者的 2~3 倍^[6]；大概有 20% 的 VTE 发生与恶性肿瘤有关^[7]；很多恶性肿瘤 VTE 的发生无明显临床症状。卵巢恶性肿瘤治疗前无症状性 VTE 的发生率也较高，DD 明显升高和透明细胞癌病理分型为卵巢癌 DVT 的独立高危因素^[2]。本研究也发现，尽管卵巢透明细胞癌的发生率低，但在 4 例发生 DVT 或 PTE 的卵巢癌中却占 2 例，这应该在卵巢癌血栓性疾病的筛查中引起重视。干预治疗前的 DD 水平对实性恶性肿瘤的预后有一定预测作用，相对于用血浆 DD 水平来预测肿瘤患者 VTE 的发生，也有一些研究倾向于用 DD 水平预测早期恶性肿瘤的发生和评估恶性肿瘤的预后^[2]。国外另外一项针对 1 178 例恶性肿瘤患者的队列研究指出，血 DD 水平轻度升高组的 2 年生存率达 78%，而血 DD 水平明显升高组的 2 年生存率仅为 30%^[5]。

尽管各研究对 DD 明显升高的水平界定不同，但 DD 明显升高是恶性肿瘤患者死亡的独立危险因素。

随着年龄增长，血浆 DD 水平升高，在老年心血管疾病和肺部慢性病患者中更为明显^[8]；健康老人血浆 DD 水平与健康青年人比较，以及老年患者血浆 DD 水平与健康老人比较，均有明显差异^[9]。这与老年人活动量少、血容量低及血流缓慢有一定关系。在妇科较大盆腔手术后，卧床时间较长，老年患者合并心肺疾病较多，更易并发 DVT 或 PTE，应做好 DVT 和 PTE 的物理预防（充气加压泵等）或药物预防（低分子肝素等）工作，并严密监测 DD 水平。本研究因老年病例较少，且以 DD 明显升高为基准研究，无法得出上述相似研究结论，但仍可以看出妇科恶性肿瘤中，年龄较大的人群血栓性疾病的发病率较高。

妊娠女性血液处于生理性高凝状态，机体为了维持凝血与纤溶的平衡，导致纤溶活性相应增加，故妊娠期女性的 DD 水平高于非妊娠女性；且随着妊娠期的进展，血液中 DD 水平逐渐增加^[10-11]。由于血液高凝、孕期子宫压迫等原因，妊娠期女性 VTE 的发生率是非妊娠女性的 4~50 倍^[11]。如上文描述，本研究 2 例妊娠期 VTE 均为左侧混合型下肢 DVT。如血浆 DD 检测结果为阴性，可以完全排除妊娠期急性 PTE 的发生^[1]。

有研究者观察了 620 例妇科盆腔术后患者 1 周内下肢 DVT 形成情况，发现 DVT 的发生率为 9.6%^[12]。国外一项对盆腔手术及膀胱癌手术后患者的研究显示（包含男性和女性），术后 DVT 的发生率为 9.5%，进展为 PTE 的概率为 4.5%^[13]。患者术后处于持续高凝血状态，且长时间卧床，易发生周围型 DVT，以小腿肌间静脉血栓较常见^[14]。此研究中 6 例 DVT 为妇科较大手术术后患者，术后卧床时间超过 2 d，并均于术后 6 d 内发病。故对于术后不能尽早下床的患者，应尽早采用物理预防或药物预防 VTE。

另外，本研究发现急性感染、急性大出血、介入手术术后等妇科相关非血栓形成性疾病初筛 DD 水平明显升高。MATSUO 等^[15]提出急性感染性疾病患者血浆 DD 水平明显升高，且 DVT 发生率高于普通

人群,介入术后 DD 升高比较常见,但外科急性大出血时 DD 明显升高鲜有研究。本研究中尽管有 1 例感染和 1 例异常子宫出血患者发生 PTE,但由于样本量太小,且后者合并心脏病和多种肿瘤标志物升高,无法判断妇科疾病与 PTE 的关系,需进一步研究。临床上也可出现一过性 DD 水平升高,但无明确并发症。动态监测 DD 水平是一项重要的工作,但对于持续性 DD 水平升高,仍要警惕 VTE 或 PTE 发生的可能性。

参考文献

[1] CHOI H, KRISHNAMOORTHY D. The diagnostic utility of D-dimer and other clinical variables in pregnant and post-partum patients with suspected acute pulmonary embolism[J]. *Int J Emerg Med*, 2018, 11(1): 10-15.

[2] EBINA Y, UCHIYAMA M, IMAFUKU H, et al. Risk factors for deep venous thrombosis in women with ovarian cancer[J]. *Medicine*, 2018, 97(23): e11009-e11014.

[3] 时慧. 卵巢癌患者 D-二聚体, CA125 及 CA199 联合检测的意义[J]. *实验与检验医学*, 2016, 34(6): 783-785.

[4] VAHID D M, AHMARI S, ALIPOUR S, et al. The comparison of plasma D-dimer levels in benign and malignant tumors of cervix, ovary and uterus[J]. *Intern J Hemat-Oncol Stem Cell Res*, 2015, 9(3): 107-111.

[5] CIHAN A, DAIELA D, ROBERT P, et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients[J]. *Haematologica*, 2012, 97(8): 1158-1164.

[6] TRUJILLO-SANTOS J, NIETO J A, TIBERIO G, et al. Predicting recurrences or major bleeding in cancer pa-

tients with venous thromboembolism[J]. *Thromb Haemost*, 2008, 100(3): 435-439.

[7] SANDÉN P, SVENSSON P J, SJÄLANDER A. Venous thromboembolism and cancer risk[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, 43(1): 68-73.

[8] 席燕, 王月香. 老年人 D-二聚体水平变化临床意义分析[J]. *吉林医学*, 2018, 39(1): 66-68.

[9] 周静, 董碧蓉, 王曾礼. 血浆 D-二聚体水平改变的临床意义[J]. *华西医科大学学报*, 1999, 30(1): 114-115.

[10] BOURJEILY G. D-dimer use in venous thromboembolic disease in pregnancy[J]. *BJOG*, 2015, 122(3): 401-409.

[11] 陈芳. D-二聚体在妊娠期的变化及临床意义[J]. *中国医药指南*, 2016, 14(28): 48-49.

[12] 贺彩军. 盆腔手术后下肢深静脉血栓形成临床探讨[J/CD]. *世界最新医学信息文摘(电子版)*, 2013, 13(18): 80.

[13] MURRAY K M, PARKER W, STEPHANY H, et al. Venous thromboembolism after radical cystectomy: experience with screening ultrasonography[J]. *Arab J Urol*, 2016, 14(1): 37-43.

[14] ULRYCH J, KVASNICKA T, FRYBA V, et al. 28 day post-operative persisted hypercoagulability after surgery for benign diseases; a prospective cohort study[J]. *BMC Surg*, 2016, 16(1): 16-21.

[15] MATSUO H, NAKAJIMA Y, OGAWA T, et al. Evaluation of D-Dimer in screening deep vein thrombosis in hospitalized Japanese patients with acute medical diseases/episodes[J]. *Ann Vasc Dis*, 2016, 9(3): 193-200.

(收稿日期: 2018-10-16 修回日期: 2019-01-08)

(上接第 1327 页)

指导产妇产学习母乳喂养及新生儿护理知识与技能等。通过比较开展 QCC 活动前后产妇对于母乳喂养姿势、人工挤奶、新生儿抱姿、新生儿换尿不湿等技能的掌握情况, 结果显示试验组产妇自我照顾和护理新生儿的技能掌握情况明显优于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

圈员在本次活动中发挥创意, 分工协作, 不断提出问题, 解决问题, 共同学习 QCC 的各种手法。最终圈员各方面能力均明显提高。然而, 在此次 QCC 活动中也存在一些不足, 如阴道分娩产妇健康宣教有效率为 81.17%, 需要继续优化护理流程, 完善课程, 进一步提高健康宣教的有效性, 在今后的临床工作中应持续进行质量改进。

参考文献

[1] 关丽丽. 产科门诊数字化健康教育的实施与体会[J]. *护理学报*, 2016, 23(10): 62-63.

[2] 龙芙蓉, 唐虎, 颜丹. 互联网平台在呼吸衰竭病人无创呼

吸机佩戴健康教育实践的应用[J]. *护理研究*, 2017, 31(2): 467-468.

[3] 博红波, 沈军英, 夏群伟, 等. 网络平台健康宣教在宫颈癌术后患者延续护理中应用的效果[J]. *中华现代护理杂志*, 2016, 22(7): 949-951.

[4] 包冬梅, 张志伟, 路洪亮. 互联网+护理健康宣教临床应用[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(27): 140-141.

[5] 孙玲, 邹陆曦, 胡广禄. 微信公众平台在三甲医院的应用现状调查[J]. *中华医学图书情报杂志*, 2014, 23(12): 25-28.

[6] 顾贤为, 王晨菁, 熊洁, 等. 品管圈活动提高肿瘤患者健康宣教知晓率的研究[J]. *现代护理*, 2017, 15(22): 89-90.

[7] 徐冬梅, 李慧, 曹丹凤, 等. 互联网在冠心病患者健康教育中的应用[J]. *齐鲁护理杂志*, 2016, 22(5): 102-103.

[8] 刘智慧, 孙青, 郎颖春, 等. 短信平台在我国护理健康教育中的应用研究进展[J]. *护理管理杂志*, 2016, 16(4): 257-259.

(收稿日期: 2018-10-12 修回日期: 2019-01-04)