

宝安区不同年龄健康成人血浆 D-二聚体生物参考区间的建立^{*}

姚 伟¹, 房笃智² (1. 广东省深圳市宝安区松岗人民医院检验科 518101; 2. 广东省深圳市宝安区人民医院检验科 518001)

【摘要】 目的 建立宝安区不同年龄健康成人血浆 D-二聚体生物参考区间, 为临床诊断和治疗提供更科学、更有价值的参考依据。**方法** 选取 2014 年 6 月至 2015 年 1 月深圳市宝安区松岗人民医院体检科不同年龄健康成人共 1 156 例, 其中男 417 例, 女 739 例。按年龄分为 18~50 岁、>50~60 岁、>60 岁 3 组。采用 Sysmex CA1500 全自动凝血分析仪免疫比浊法检测血浆 D-二聚体水平, 采用 SPSS19.0 软件对数据进行统计分析, 血浆 D-二聚体水平呈偏态分布, 采用百分位数 (P95) 表示参考区间的单侧上限, 确定相应的生物参考区间。并分析比较不同年龄和不同性别之间血浆 D-二聚体水平之间的差异。**结果** 同年龄组男性和女性 D-二聚体水平比较差异无统计学意义 ($t=0.372\sim1.092, P>0.05$); 18~50 岁和大于 50~60 岁组比较, 血浆 D-二聚体水平之间差异无统计学意义 ($t=0.954, P>0.05$), >60 岁组与其他两组比较, 血浆 D-二聚体水平之间差异有统计学意义 ($t=5.972, P<0.05$); 18~60 岁 D-二聚体正常参考区间为 0~225 mg/L; >60 岁 D-二聚体正常参考区间为 0~297 mg/L。**结论** 血浆 D-二聚体水平与性别无关, 与年龄有关, 随年龄增高 D-二聚体水平呈上升趋势。不同人群、不同仪器使用配套试剂应建立自己的正常值参考区间。

【关键词】 健康成人; 血浆 D-二聚体; 免疫比浊法; 参考区间

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.23.011 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)23-3477-02

Establishment of biological reference intervals of plasma D-dimer for healthy adults of different ages in Bao'an District^{*}

YAO Wei¹, FANG Du-zhi² (1. Department of Clinical Laboratory, Songgang People's Hospital of Bao'an District, Shenzhen, Guangdong 518101, China; 2. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Bao'an District, Shenzhen, Guangdong 518001, China)

【Abstract】 Objective To establish the biological reference intervals of plasma D-dimer for healthy adults of different ages in Bao'an District, so as to provide more scientific and valuable reference for diagnosis and treatment in clinic. **Methods** 1 156 healthy adults of different ages were selected in Department of Medical Examination, Songgang People's Hospital of Bao'an District, from June 2014 to January 2015, there were 417 males and 739 females among which. According to their ages, these healthy adults were divided into three groups: 18—50 years old group, >50—60 years old group and >60 years old group. Plasma D-dimer was detected by immune turbidimetric method on Sysmex CA1500 automatic blood coagulation analyzer. SPSS19.0 software was used for the statistic analysis of the results. The unilateral upper limit of D-dimer reference interval was represented by percentile (P95), since the detection results of D-dimer was skewed distribution. The appropriate biological reference intervals were determined, and the differences of D-dimer levels among adults of different ages and different genders were analyzed and compared. **Results** In the same age group, there was no significantly difference of the D-dimer level between males and females ($t=0.372-1.092, P>0.05$). There was no significant difference of the D-dimer level between 18—50 years old group and >50—60 years old group ($t=0.954, P>0.05$). The D-dimer level of >60 years old group was significantly different from another two age groups ($t=5.972, P<0.05$). The reference intervals of healthy adults of 18—60 years old and >60 years old were 0—225 and 0—297 mg/L, respectively. **Conclusion** The plasma D-dimer level was age-related, which was not associated with gender. The D-dimer level increased with age. The appropriate biological reference intervals of D-dimer should be established, when the detection objects, instruments and detection reagents were different.

【Key words】 healthy adults; plasma D-dimer; immune turbidimetry; reference interval

血浆 D-二聚体 (D-D) 是交联纤维蛋白的特异性降解产物 继发纤溶活性增强, 可作为高凝状态和纤溶亢进的分子标志物^[1]。血浆 D-D 主要用于深静脉血栓、肺栓塞、弥散性血管内

^{*} 基金项目: 广东省深圳市宝安区科技局基金资助项目 (2014051)。

作者简介: 姚伟, 女, 本科, 主管技师, 主要从事生化及微生物检验工作。

凝血的早期监测,以及溶栓治疗的疗效观察等,在诸多疾病的诊断及治疗领域发挥重要作用^[2]。不同方法、仪器及试剂对健康人群的参考区间也不同,科学建立一个地区健康人群的 D-D 参考区间,对于辅助临床医生的诊断有重要意义。随着自动化仪器的普及,全自动法检测 D-D 在临床已得到广泛应用。本文采用日本 Sysmex CA1500 全自动凝血仪测定了 1 156 例成人血浆 D-D 水平,旨在建立本科室健康人群参考区间,以供临床参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 6 月至 2015 年 1 月深圳市宝安区松岗人民医院体检科不同年龄健康成人共 1 156 例,其中男 417 例,年龄 18~75 岁,平均(37.2±11.6)岁;女 739 例,年龄 18~81 岁,平均(39.5±12.3)岁。按年龄分为 18~50 岁、>50~60 岁、>60 岁 3 组。通过填写健康状况调查问卷,根据问卷结果初步筛选研究对象,然后查询病历系统确认各研究对象的健康状况,排除高血压、冠心病、糖尿病、慢性肾脏病、肿瘤、慢性阻塞性肺疾病、肺炎、风湿性疾病、出血性疾病及妊娠妇女。且胸部平片未见异常;心电图正常;血、尿常规及肝肾功能正常;血清总胆固醇小于 5.85 mmol/L,三酰甘油小于 1.70 mmol/L,空腹血糖小于 5.85 mmol/L;血压低于 140/90 mm Hg。

1.2 仪器与试剂 D-D 检测试剂盒、校准品及质控品均由西门子医疗诊断公司 INNOVANCE®D-Dimer 提供;全自动凝血分析仪 CA1500 由日本 Sysmex 公司提供。

1.3 方法 空腹采取静脉血 1.8 mL 于含 0.109 mol/L 枸橼酸钠 0.2 mL 的真空采血管中,抗凝剂与静脉血比例为 1:9,立即混匀,2 500 r/min 离心 15 min。检测标本前试剂盒内每种试剂组分的批号配套使用,用同一试剂盒提供的 INNOVANCE®D-D 校准品校准每批 D-D 试剂盒。测试的每一天对每瓶试剂测试 INNOVANCE®D-D 质控品 1 测定质控品的低检测范围,用 INNOVANCE®D-D 质控品 2 测定质控品的高检测范围,判断结果是否在控,以确保系统发挥正确的功能,保证检测结果的准确性。标本采集后 2 h 内完成检测。所有操作严格按试剂和仪器操作说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件包进行相关处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 同年龄不同性别者 D-D 水平比较 见表 1。同年龄不同性别者 D-D 水平比较差异均无统计学意义($t=0.372 \sim 1.092$, $P > 0.05$)。

表 1 同年龄不同性别者 D-D 水平比较($\bar{x} \pm s$,mg/L)					
年龄(岁)	<i>n</i>	男		女	
		<i>n</i>	D-D	<i>n</i>	D-D
18~50	427	152	120.62±61.3	275	121.97±58.1
>50~60	396	147	124.91±67.6	249	123.06±65.4
>60	333	118	159.74±80.5	215	164.25±82.3

2.2 不同年龄段 D-D 水平比较 见表 2。18~50 岁和大于 50~60 岁 2 个年龄段 D-D 水平比较差异无统计学意义($t=0.954$, $P > 0.05$),>60 岁与其他 2 个年龄段比较 D-D 水平差

异有统计学意义($t=5.972$, $P < 0.05$)。

表 2 不同年龄段 D-D 水平($\bar{x} \pm s$,mg/L)		
年龄(岁)	<i>n</i>	D-D
18~50	483	121.35±60.52*
>50~60	316	124.03±64.81*
>60	357	162.56±81.37

注:与大于 60 岁比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 正常参考区间 不同性别之间 D-D 水平差异无统计学意义(表 1),18~60 岁不同年龄段 D-D 水平差异无统计学意义,总体水平稳定(表 2)。D-D 水平呈偏态分布,采用单指标百分数法计算参考区间,结合 D-D 临床意义取单侧上限,以 95%分位数为参考区间上限,18~60 岁参考区间为 0~225 mg/L,>60 岁为 0~297 mg/L。

3 讨论

D-D 的检测采用免疫学方法,如乳胶凝集法、ELISA、金标法、自身红细胞凝集法、荧光抗体检测法及免疫比浊法等,其中以乳胶凝集法和 ELISA 应用最为广泛^[3-4]。由于血浆 D-D 的异源性很大,检测试剂所用单克隆抗体的多样性,不同检测体系所得定量分析结果差异显著^[5-6]。不同年龄阶段的界定值也有所不同,以致 D-D 参考范围也不相同,D-D 在临床中并未充分发挥出其应有的价值。

本研究结果显示,免疫比浊法检测同年龄不同性别血浆 D-D 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),与彭吉芳等^[7]报道一致。研究还发现,18~60 岁健康人群血浆 D-D 保持相对稳定,变化不明显,可参考同一个参考区间 0~225 mg/L,>60 岁的健康人群血浆 D-D 差异有统计意义,应单独另外建立参考区间 0~297 mg/L,以便更好地为临床诊断提供可靠的科学依据。

国内外许多研究证实,D-D 水平随年龄增长逐渐增高,并且持续保持较高水平^[8]。本研究结果显示,>60 岁的健康老年人群血浆中 D-D 水平(162.56±81.37)mg/L,明显高于大于 50~60 岁的(124.03±64.81)mg/L 和 18~50 岁的(121.35±60.52)mg/L,差异有统计学意义($P < 0.05$),与国内外文献报道一致。这可能与老年人群活动相对缺乏,体内血流缓慢,血管老化,凝血亢进而纤溶抑制,纤维蛋白水平较高,有易形成血栓倾向有关,以及 D-D 是凝血酶及Ⅻ作用下的交联纤维蛋白经纤溶酶降解作用后的终末产物,为继发性纤溶之特异产物,主要通过肾脏代谢,而老年人肾功能下降、潜在疾病、高危因素的存在及炎性反应状态可能为老年人 D-D 升高的另一机制等诸多因素有关,其具体机制有待进一步研究。

目前,临床上检测血浆 D-D 方法和 D-D 单克隆抗体有很多,不同方法及试剂检测结果差异很大,且不同方法间结果的可比性较差^[9]。因此,每个实验室乃至每种不同的检测系统,都应该依据其服务的特定群体单独建立适合自己的参考区间,只有实验室给临床提供检验项目的可靠参考区间,才能使临床对患者或健康体检者的诊断治疗有明确的指引^[10]。

参考文献

[1] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].3 版.南京:东南大学出版社,2006:234-238. (下转第 3481 页)

用是否会具有类似的效果还有待进一步研究^[10-11]。

以慢性呼吸道感染为特征的多种疾病易产生抗菌药物耐药是目前受到极大关注的一个问题,这些患者对目前常用的抗菌药物普遍耐药,使他们的临床用药受到很大限制。当病情加重时,抗菌药物的联合应用普遍用于延缓细菌对抗菌药物耐药的产生,因而本研究将磷霉素与妥布霉素联合应用以期达到这样的效果。磷霉素在日本和欧洲用于治疗尿路感染已超过 20 年,但已报道的尿道感染常见菌(大肠杆菌)对其耐药率仍低于 2%,磷霉素还能减轻氨基糖苷类药物产生的肾毒性^[12]。由于妥布霉素在联合应用中的成分只占 20%,因而其毒性也能得到大幅度减低,因而磷霉素与妥布霉素的联合应用具有很好的应用前景,其体内应用效果及安全性还有待进一步验证和研究。

参考文献

- [1] Campodónico VL, Gadjeva M, Paradis-Bleau C, et al. Airway epithelial control of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis[J]. Trends Mol Med, 2008, 14(3): 120-133.
- [2] Arnold HM, Sawyer AM, Kollef MH. Use of adjunctive aerosolized antimicrobial therapy in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia[J]. Respir Care, 2012, 57(8): 1226-1233.
- [3] Grif K, Dierich MP, Pfaller K, et al. In vitro activity of fosfomycin in combination with various antistaphylococcal substances[J]. J Antimicrob Chemother, 2001, 48(2): 209-217.
- [4] Falagas ME, Matthaiou DK, Karveli EA, et al. Meta-analysis: randomized controlled trials of clindamycin/aminoglycoside vs. beta-lactam monotherapy for the treatment of intra-abdominal infections[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 25(5): 537-556.
- [5] Al-Aloul M, Miller H, Alapati S, et al. Renal impairment in cystic fibrosis patients due to repeated intravenous ami-

noglycoside use[J]. Pediatr Pulmonol, 2005, 39(1): 15-20.

- [6] MacLeod DL, Barker LM, Sutherland JL, et al. Antibacterial activities of a fosfomycin/tobramycin combination: a novel inhaled antibiotic for bronchiectasis[J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 64(4): 829-836.
- [7] Abu-Salah T, Dhand R. Inhaled antibiotic therapy for ventilator-associated tracheobronchitis and ventilator-associated pneumonia: an update[J]. Adv Ther, 2011, 28(9): 728-747.
- [8] Nilsson AI, Berg OG, Aspevall O, et al. Biological costs and mechanisms of fosfomycin resistance in *Escherichia coli*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(9): 2850-2858.
- [9] Lu Q, Yang J, Liu Z, et al. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(1): 106-115.
- [10] Montgomery AB, Vallance S, Abuan T, et al. A randomized double-blind placebo-controlled dose-escalation phase 1 study of aerosolized amikacin and fosfomycin delivered via the PARI investigational eFlow[®] inline nebulizer system in mechanically ventilated patients[J]. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2014, 27(6): 441-448.
- [11] Montgomery AB, Rhomberg PR, Abuan T, et al. Potentiation effects of amikacin and fosfomycin against selected amikacin-nonsusceptible Gram-negative respiratory tract pathogens[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(7): 3714-3719.
- [12] Luyt CE, Bréchet N, Combes A, et al. Delivering antibiotics to the lungs of patients with ventilator-associated pneumonia: an update[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2013, 11(5): 511-521.

(收稿日期: 2015-03-12 修回日期: 2015-06-15)

(上接第 3478 页)

- [2] 胡晓, 刘晓璐, 郭仁勇. 部分地区健康人群 D-二聚体参考范围的建立[J]. 浙江预防医学, 2013, 25(7): 92-94.
- [3] 方怡, 王鸿利. D-二聚体不同检测方法在深静脉血栓和肺栓塞诊断中的选择及其意义[J]. 诊断学理论与实践, 2005, 4(5): 420-422.
- [4] 王鸿利, 王学锋. D-二聚体检测的方法及其临床应用[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(2): 171-173.
- [5] Jennings I, Woods TA, Kitchen DP, et al. Laboratory D-dimer measurement: improved Agreement between methods through calibration[J]. Thromb Haemost, 2007, 98(5): 1127-1135.
- [6] Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer measurement and laboratory feedback[J]. J Emerg Med, 2009, 37(1): 82-83.

- [7] 彭吉芳, 乐丽霞, 扈新爱. 健康人血浆 D-二聚体正常参考值调查分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(8): 626-628.
- [8] Harper PL, Theakston E, Ahmed J, et al. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly [J]. Intern Med J, 2007, 37(9): 607-613.
- [9] Prisco D, Grifoni E. The role of D-dimer testing in patients with suspected venous thromboembolism [J]. Semin Thromb Hemost, 2009, 35(1): 50-59.
- [10] 冯仁丰. 临床检验质量管理技术基础[M]. 上海: 上海科技文献出版社, 2004: 136-139.

(收稿日期: 2015-03-21 修回日期: 2015-06-20)