

D-二聚体检测在进展性脑梗死中的临床价值*

高玉芳¹, 赵联营^{1△}, 王 敏², 罗文强¹, 张建平¹, 田亚平³ (1. 陕西省咸阳市中心医院检验科 712000; 2. 陕西省咸阳市第一人民医院眼科医院 712000; 3. 中国人民解放军总医院生化科, 北京 100853)

【摘要】 目的 探讨血浆 D-二聚体在进展性脑梗死中的变化及其临床应用价值。**方法** 检测并比较 47 例进展性脑梗死和 162 例非进展性脑梗死患者血浆中 D-二聚体浓度, 用 ROC 曲线评价 D-二聚体的诊断性能。**结果** 在脑梗死患者的众多监测指标中, 进展性脑梗死患者的血浆 D-二聚体浓度明显高于非进展性脑梗死患者 ($P < 0.01$); 在不同时间段 (0、24、48、72 h), 两组间 D-二聚体浓度的差异有统计学意义 ($P < 0.01$); D-二聚体诊断进展性脑梗死的 ROC 曲线下面积为 0.859 (95% CI: 0.745~0.973), 当 cut off 值为 1 510 $\mu\text{g/L}$ 时, 血浆 D-二聚体诊断进展性脑梗死的敏感性为 95.2%, 1-特异性为 65.7%。**结论** 血浆 D-二聚体检测在辅助诊断进展性脑梗死中具有重要的临床价值。

【关键词】 D-二聚体; 进展性脑梗死; 诊断; 灵敏度; 特异性

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.07.002 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)07-0868-02

Clinical value of D-dimer assay in progressive cerebral infarction* GAO Yu-fang¹, ZHAO Lian-ying^{1△}, WANG Min², LUO Wen-qiang¹, ZHANG Jian-ping¹, TIAN Ya-ping³ (1. Department of Clinical Laboratory, Xianyang Municipal Central Hospital, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 2. Department of Ophthalmology, Xianyang Municipal First People's Hospital, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 3. Department of Biochemistry, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To investigate the change and clinical application value of plasma D-dimer in progressive cerebral infarction. **Methods** The plasma level of D-dimer was measured and compared in 47 patients with progressive cerebral infarction and 162 patients with non-progressive cerebral infarction. The diagnostic performance of D-dimer for progressive cerebral infarction was assessed by ROC curve. **Results** Among many monitoring indicators in the patients with cerebral infarction, the plasma level of D-dimer in the patients with progressing cerebral infarction was significantly higher than that in the patients with non-progressive cerebral infarction ($P < 0.01$); the difference of D-dimer level at different time periods of 0, 24, 48, 72 h had statistical differences between two groups ($P < 0.01$). The area under ROC curve of D-dimer for progressing cerebral infarction diagnosis was 0.859 (95% CI: 0.745~0.973). When the cut off value was 1 510 $\mu\text{g/L}$, the sensitivity and specificity for diagnosing progressive cerebral infarction were 95.2% and 65.7% respectively. **Conclusion** The plasma level of D-dimer has an important clinical value for the auxiliary diagnosis of progressive cerebral infarction.

【Key words】 D-dimer; progressive cerebral infarction; diagnosis; sensitivity; specificity

进展性脑梗死是脑血管病的一种临床类型, 虽然临床已给予积极干预, 但脑梗死发生的原发病过程仍继续进展, 神经功能发病后 6 h 至 2 周内, 出现逐步或阶梯式继续恶化的缺血性脑梗死。国外有文献报道, 其发病率为 9.65%~37.00%^[1], 国内有研究表明, 其发病率占脑梗死患者的 26%~43%^[2-3]。这种神经功能的恶化可导致病死率、致残率增高。若能早期发现恶化趋势, 引起临床重视, 对改善临床结局有重要意义。最初 48~72 h 内出现的临床症状加重可能与缺血加重, 如血栓的扩展、其他或侧支血管阻塞有关。而 D-二聚体是纤维蛋白单体经活化因子Ⅲ交联后, 再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物, 是一项特异的继发性纤溶症的重要指标, 表明体内存在着频繁的血栓形成引起纤维蛋白降解的过程。故本研究通过监测进展性脑梗死和非进展性脑梗死患者血中的 D-二聚体的变化特征, 来探讨 D-二聚体辅助诊断进展性脑梗死临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 5 月至 2014 年 3 月于咸阳市中心医院就诊的脑梗死患者 209 例。依据进展性脑梗死组诊断

标准: (1) 符合 1995 年第四届全国脑血管病学术会议修订的诊断标准^[4]。(2) 经 CT 或 MRI 证实为脑梗死, 并排除脑栓塞和可逆性卒中。(3) 临床神经功能缺损程度评分 (NDS) 分别在入院时, 病情进展后进行, 二者相差大于 4 分。将脑梗死患者分为进展性脑梗死组和非进展性脑梗死组。进展性脑梗死组 47 例, 男 29 例, 女 18 例, 平均年龄 (63±7) 岁; 非进展性脑梗死组 162 例, 男 98 例, 女 64 例, 平均年龄 (62±9) 岁。两组的剔除标准为经检查排除肿瘤、冠心病、慢性阻塞性肺疾病、肺感染、肺栓塞、脑静脉窦血栓形成、肢体动静脉血栓形成, 近 2 周末服抗凝药物。

1.2 方法 所有患者均于入院后 0、24、48、72 h, 分别采集肘静脉血, 枸橼酸钠抗凝 (1:9) 2 mL, 经 3 500 r/min 离心 10 min 后分离血浆进行 D-二聚体测定。所用仪器为美国 Beckman AU5811 全自动生化分析仪, D-二聚体用胶乳增强免疫比浊法进行测定。收集研究对象凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、纤维蛋白原 (Fbg)、血小板计数

* 基金项目: 国家 863 计划课题资助项目 (2011AA02A111)。

作者简介: 高玉芳, 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事临床检验工作。 △ 通讯作者, E-mail: gaoyf06@126.com。

(PLT)、空腹血糖(Glu)、三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)检查资料。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 18.0 软件对实验数据进行统计学分析。经检验,在计量资料中,D-二聚体不属于正态分布,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 来表示,组间比较采用非参数检验;用 ROC 曲线评价 D-二聚体的诊断性能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各项监测指标在两组中结果比较 见表 1。在脑梗死患者入院后(0 h)的众多监测指标中,进展性脑梗死组患者血浆中 D-二聚体浓度显著高于非进展性脑梗死组患者($P<0.01$);进展性脑梗死组患者血浆中 hs-CRP 浓度高于非进展性脑梗死组患者($P=0.040<0.05$)。其他检测指标两组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 各项监测指标在两组中结果比较 (P_{25}, P_{75})

监测指标	进展性脑梗死组	非进展性脑梗死组	P
PT(s)	10.9(10.6,11.4)	10.9(10.4,11.0)	0.164
APTT(s)	29.0(24.9,34.1)	31.9(25.8,34.7)	0.509
Fbg(g/L)	2.529(2.192,3.380)	2.263(2.035,2.669)	0.157
D-D($\mu\text{g/L}$)	3 830(2 426,5 280)	1 320(892,2 260)	<0.01
PLT 计数($\times 10^9$)	221(192,248)	189(152,213)	0.086
Glu(mmol/L)	6.84(5.26,7.24)	6.69(5.11,7.07)	0.762
TG(mmol/L)	2.06(1.56,3.34)	2.12(1.61,3.41)	0.407
TC(mmol/L)	6.79(4.76,7.98)	6.34(4.43,7.75)	0.668
HDL-C(mmol/L)	1.18(0.96,1.46)	1.26(1.01,1.53)	0.513
LDL-C(mmol/L)	3.63(2.89,3.88)	3.59(2.78,3.72)	0.317
hs-CRP(mg/L)	9.5(6.6,10.9)	5.9(5.0,7.7)	0.040

2.2 在不同时间段两组间 D-二聚体浓度的变化趋势 见图 1。两组分别在入院后 0、24、48、72 h 检测的 D-二聚体浓度间差异均有统计学意义($P<0.01$)。且进展性脑梗死组 D-二聚体浓度呈上升趋势。非进展性脑梗死组 D-二聚体浓度变化相对平稳。

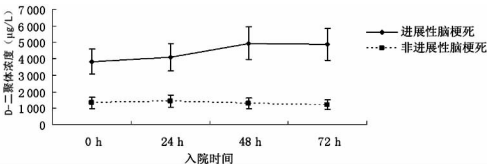


图 1 不同时间段两组间 D-二聚体浓度的变化趋势

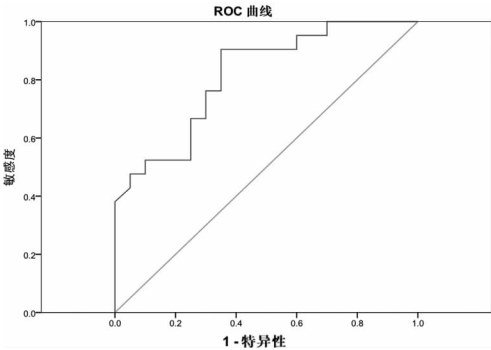


图 2 D-二聚体诊断进展性脑梗死的 ROC 曲线分析

2.3 D-二聚体辅助诊断进展性脑梗死的 ROC 曲线分析 见图 2。血清 D-二聚体诊断进展性脑梗死的 ROC 曲线下面积为 0.859(95%CI:0.745~0.973)。以 1 510 $\mu\text{g/L}$ 为 cut off 值,血清 D-二聚体诊断进展性脑梗死的敏感性为 95.2%,1-特异性为 65.7%。

3 讨 论

脑梗死多在动脉硬化基础上发生,文献[5]报道,动脉粥样硬化斑块破裂是导致动脉血栓发生的病理基础。粥样斑块中含有高浓度组织因子(TF),斑块崩解导致 TF 与循环血液的接触,激活凝血系统,引发急性血栓形成,最终使动脉管腔狭窄。狭窄的血管腔又使血流减速甚至停滞,进一步加重管腔狭窄,甚至闭塞,最终导致梗死逐渐扩大。临床上表现为神经功能渐进性恶化。进展性脑梗死严重影响患者预后,若能早期预测其神经功能恶化,弄清其发病的机制是临床成功治疗的关键。

D-二聚体能够特异性的反映体内纤溶活性的增强和凝血酶生成增多,标志着机体凝血和纤溶系统的双重激活,对血栓形成性疾病有早期快速诊断的价值[6-9]。本研究发现,与非进展性脑梗死患者相比,进展性脑梗死患者血浆中 D-二聚体和 hs-CRP 2 项指标明显升高,尤其 D-二聚体浓度的升高更为显著($P<0.01$),这与文献[10-13]报道基本一致。可见,D-二聚体水平的升高能够反映脑血管中有血栓正在形成或者是机体处于高凝状态。且通过分析比较两组间不同时间段 D-二聚体浓度的变化发现,进展性脑梗死患者血浆中 D-二聚体浓度随时间的推移呈上升趋势,且持续处于高水平状态,而在非进展性脑梗死患者中 D-二聚体浓度随时间的推移相对比较稳定,且持续处于较低水平。可见持续高水平的 D-二聚体在反映了机体凝血纤溶系统异常同时,这种异常能够预测脑梗死的进展情况。总之,动态监测血浆 D-二聚体浓度变化有助于评价脑梗死进展,对进展性脑梗死的抗栓治疗有指导意义,可提高对急性脑梗死进展的防治水平,减少进展性脑梗死的发生。

ROC 曲线分析发现,D-二聚体诊断进展性脑梗死特异性(65.7%)较低,可能与进展性脑梗死的发病机制复杂,影响因素较多有关。但其具有较高的敏感度(95.2%),表明 D-二聚体对进展性脑梗死病情的预测具有良好的诊断性能,高水平的 D-二聚体可视作脑梗死后早期神经功能恶化,可能发展为进展性脑梗死的一个预警信号,可引起临床医生迅速重视,针对神经功能恶化有关的一切可逆因素,采取个体化治疗原则,尽快控制病情进展,减轻早期神经功能损害的程度。

在监测脑梗死进展方面,与影像学检查相比,血浆 D-二聚体浓度的监测价格便宜,操作简单,能否成为预测进展性脑梗死的独立指标,鉴于本研究病例有限,还需收集大量病例进一步验证。

参考文献

[1] Birschel P, Ellul J, Barer D. Progressing stroke: towards an internationally agreed definition[J]. Cerebrovasc Dis, 2004, 17(2/3):242-252.

[2] 王振威,苏杨维.缺血性进展性脑卒中的相关危险性因素分析[J].中国动脉硬化杂志,2011,19(4):336-338.

[3] 杨伟民,刘鸣,郝子龙.进展性缺血性脑卒中的发生率及其不同病因分型的关系[J].中国老年学杂志,2010,30(24):365-367.

[4] 全国第四届脑血管病学术会议.卒中患(下转第 872 页)

癌 BE 疗效是确切的,可较好地根除 CE-N 及 CE-IM,在治疗随访过程中瘤变或 IM 复发率为 8%,而最常见的并发症食管狭窄与出血,其发生率分别为 39%和 6%,但均可通过食管扩张及内镜下止血等方式得到缓解。EMR 治疗伴有 HGD 及黏膜内癌 BE 效果良好,但具有一定复发率及并发症的发生,食管狭窄是其最常见的并发症。

EMR 作为内镜治疗 BE 推荐方法,具有诊断与治疗双重效果,能提供病理活检。EMR 出现不良反应的比例较高,但其治疗 HGD 和食管黏膜内癌的效果确是肯定的,对于伴有 HGD 的患者,每年发展为 AC 的发生率为 6%^[15],因此在其内镜治疗选择上应相对积极,EMR 可作为其内镜推荐方法。

由于本文纳入文献随机对照试验少,考虑标本量小,故将队列研究也作为纳入标准,且因 EMR 治疗 BE 对照性研究较少,故本文采用合并比率,用 R 软件进行统计分析。本文纳入文献质量参差,数量较少,缺乏足够的中文文献,尚需纳入更多高质量来增加可信度。

参考文献

[1] 房殿春. Barrett 食管诊治共识[J]. 胃肠病学, 2011, 16 (8): 485-486.

[2] Ryan AM, Duong M, Healy L, et al. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets[J]. Cancer Epidemiol, 2011, 35 (4): 309-319.

[3] Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited[J]. Gut, 2002, 51(1): 130-131.

[4] Spechler SJ. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review[J]. JAMA, 2013, 310(6): 627-636.

[5] Lim YC, Fitzgerald RC. Diagnosis and treatment of Barrett's oesophagus[J]. Br Med Bull, 2013, 107(10): 117-132.

[6] de Jonge PJ, van Blankenstein M, Grady WM, et al. Barrett's oesophagus: epidemiology, cancer risk and implications for management[J]. Gut, 2014, 63(1): 191-202.

[7] Spechler SJ, Fitzgerald RC, Prasad GA, et al. History, mo-

lecular mechanisms, and endoscopic treatment of Barrett's esophagus[J]. Gastroenterology, 2010, 138(3): 854-869.

[8] Lightdale CJ. Radiofrequency ablation for nondysplastic Barrett's esophagus: certainly not for all[J]. Gastrointest Endosc, 2014, 80(5): 873-876.

[9] Leggett CL, Prasad GA. High-grade dysplasia and intramucosal adenocarcinoma in Barrett's esophagus: the role of endoscopic eradication therapy[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2012, 28(4): 354-361.

[10] van Vilsteren FG, Pouw RE, Seewald S, et al. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial[J]. Gut, 2011, 60(6): 765-773.

[11] Pouw RE, Peters FP, Sempoux C, et al. Stepwise radical endoscopic resection for Barrett's esophagus with early neoplasia: report on a Brussels' cohort[J]. Endoscopy, 2008, 40(11): 892-898.

[12] Peters FP, Kara MA, Rosmolen WD, et al. Stepwise radical endoscopic resection is effective for complete removal of Barrett's esophagus with early neoplasia: a prospective study[J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(7): 1449-1457.

[13] Conio M, Repici A, Cestari R, et al. Endoscopic mucosal resection for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: an Italian experience[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(42): 6650-6655.

[14] Kaimakliotis PZ, Falk GW. Radiofrequency ablation for Barrett's esophagus[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2014, 30(4): 415-421.

[15] Monkemuller K. Radiofrequency ablation for Barrett esophagus with confirmed low-grade dysplasia[J]. JAMA, 2014, 311(12): 1205-1206.

(收稿日期: 2015-09-25 修回日期: 2015-11-18)

(上接第 869 页)

者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 382.

[5] Breitenstein A, Tanner FC, Lüscher TF. Tissue factor and cardiovascular disease[J]. Circ J, 2010, 74(1): 3-12.

[6] Sadanaga T, Sadanaga M, Ogawa S. Evidence that D-dimer levels predict subsequent thromboembolic and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55 (20): 2225-2231.

[7] Sadanaga T, Kohsaka S, Ogawa S. D-dimer levels in combination with clinical risk factors can effectively predict subsequent thromboembolic events in patients with atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy[J]. Cardiology, 2010, 117(1): 31-36.

[8] Alvarez-Perez FJ, Castelo-Branco M, Alvarez-Sabin J, et al. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82(9): 986-992.

[9] Mohamad A, Tanna S, Sharma G, et al. Utility and cost analysis of the D-dimer assay in diagnosis of pulmonary embolism using computerized tomographic angiography in the emergency department[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57 (14): 1540-1546.

[10] Barber M, Langhorne P, Rumley A, et al. D-dimer predicts early clinical progression: Confirmation Using Routine Clinical Assays[J]. Stroke, 2006, 37(4): 1113-1115.

[11] 李清华, 林春颖, 包红. 超敏 C-反应蛋白和 D-二聚体与急性脑梗死关系的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 8(21): 986-989.

[12] Di Napoli M, Elkind MS, Godoy DA, et al. Role of C-reactive protein in cerebrovascular disease: a critical review[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2011, 9 (12): 1565-1584.

[13] Matsumoto M, Sakaguchi M, Okazaki S, et al. Relationship between plasma (D)-dimer level and cerebral infarction volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. Cerebrovasc Dis, 2013, 35(1): 64-72.

(收稿日期: 2015-07-02 修回日期: 2015-12-05)