

血液及血液流变学专题·论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.17.001

应用 ROC 曲线评估 D-二聚体在急性下肢 DVT 置管溶栓治疗中的诊断价值*

王强, 卢冉, 聂中林[△], 高涌, 余朝文, 尤家运
蚌埠医学院第一附属医院血管外科, 安徽蚌埠 233000

摘要:目的 应用受试者工作特征(ROC)曲线探讨 D-二聚体在急性下肢深静脉血栓置管溶栓中的诊断意义。方法 选取 2018 年 12 月至 2019 年 6 月该院血管外科 84 例确诊为急性下肢深静脉血栓形成(DVT)的患者为研究对象,均接受超声引导下经腘静脉置管溶栓联合低分子肝素钙抗凝治疗。每天检测并记录各凝血功能指标,结合造影复查结果绘制各指标的 ROC 曲线。结果 患者 D-二聚体水平在治疗开始后先呈逐渐升高趋势,在第 3 天开始下降;D-二聚体的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.91,截断值为 39.50 mg/L,其诊断灵敏度为 96.6%,特异度为 87.8%。而其他凝血功能指标的 AUC 较低,无较大临床意义。结论 D-二聚体可作为评判急性下肢 DVT 置管溶栓联合抗凝后血管是否通畅及治疗方案调整的可靠依据。

关键词:急性下肢深静脉血栓; D-二聚体; 置管溶栓; 受试者工作特征曲线

中图分类号:R654.4;R816

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)17-2433-04

Evaluate the diagnostic value of D-dimer in acute DVT catheter-directed thrombolysis by ROC curve*

WANG Qiang, LU Ran, NIE Zhonglin[△], GAO Yong, YU Chaowen, YOU Jiayun
Department of Vascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Bengbu
Medical University, Bengbu, Anhui 233000, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic significance of D-dimer in acute deep venous thrombosis of lower extremities (DVT) catheter-directed thrombolysis by Receiver operating characteristic (ROC) curve.

Methods A total of 84 patients diagnosed with acute DVT in the Department of Vascular Surgery in the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University from December 2018 to June 2019 were selected. All of them received ultrasound-guided thrombolysis through the popliteal vein catheterization combined with low-molecular heparin calcium anticoagulant therapy. The indicators of coagulation function were detected and recorded every day, and the ROC curve of each indicator was drawn based on the results of angiography review. **Results**

The D-dimer level increased gradually after the treatment, and began to decrease on the third day. The AUC of D-dimer was 0.91, when the cut off value was 39.50 mg/L, the diagnostic sensitivity was 96.6%, and the specificity was 87.8%. The AUC of other coagulation function indexes was low and had no high clinical significance. **Conclusion** D-dimer could be used as a reliable basis to evaluate the patency of blood vessels and the adjustment of treatment plan after catheter-directed thrombolysis combined with anticoagulation.

Key words: acute lower extremity deep venous thrombosis; D-dimer; catheter-directed thrombolysis; receiver operating characteristic curve

急性下肢深静脉血栓形成(DVT)与肺栓塞(PE)统称静脉血栓栓塞症(VTE),其发病率逐年上升^[1]。对于中央型及混合型急性下肢 DVT 首选置管溶栓(CDT)治疗^[2]。判断 CDT 后血管再通需多次行下肢深静脉造影,增加了患者射线危害。目前,关于凝血指标在 CDT 联合抗凝治疗与血管再通的关系鲜见报道。本研究拟根据 D-二聚体等凝血指标的受试者工作特征(ROC)曲线探讨其在 CDT 联合抗凝治疗中与血管是否通畅之间的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 12 月至 2019 年 6 月于

本院经彩色多普勒超声或下肢深静脉造影确诊的急性下肢 DVT 患者 84 例为研究对象。其中男 41 例,女 43 例;年龄 30~74 岁,平均(55.6±9.8)岁;中央型 59 例,混合型 25 例;病变位为左下肢的有 74 例,右下肢 9 例,双下肢 1 例。发病至入院时间 1~10 d,平均(4.58±3.12)d。纳入标准:(1)发病时间≤14 d;(2)中央型或混合型急性下肢 DVT;(3)年龄≤75 岁,无溶栓禁忌证;(4)凝血功能正常,出血风险低。排除标准:(1)严重心脑血管疾病;(2)严重肝肾功能不全;(3)入院前 2~4 周有活动性出血;(4)血液系统疾病;(5)恶性肿瘤;(6)入院前使用过抗凝及溶栓药物;(7)

* 基金项目:安徽高校自然科学研究重点项目(KJ2019A0327);蚌埠医学院科技发展基金项目(BYKF1775)。

作者简介:王强,男,硕士研究生在读,主要从事血管外科研究。△ 通信作者,E-mail:niezl988@sina.com。

妊娠期；(8)不配合治疗或资料不全。

1.2 仪器 SYSMEX CA7000 全自动凝血分析仪、西门子 Artis Zee Floor 落地式血管造影系统、索诺声便携式血管超声仪(7L4C 线阵探头,探头频率 7.5 MHz)。

1.3 治疗方法

1.3.1 超声引导下 CDT 患者均行超声引导下 CDT 前置入下腔静脉滤器(IVCF)^[3]。嘱患者仰卧位,消毒健侧腹股沟区,局部麻醉下以 Seldinger's 技术穿刺健侧股静脉,置入 9F 鞘管,经鞘管置入猪尾巴导管行静脉介入血管造影;而后经鞘管置入 1.5 m“J”头软滑导丝至下腔静脉,于肾静脉开口下方置入 IVCF;再次造影,若造影显示血流通畅,对穿刺点加压包扎。IVCF 置入术后,于超声引导下将溶栓导管经肢腓静脉插入血栓中,200 000 U 尿激酶加入 50 mL 0.9%生理盐水予患者每 8 h 1 次,持续微量泵入,同时采用抗凝方案,每 12 h 皮下注射低分子肝素钙,按体质量 100 U/kg^[2],尿激酶剂量可根据患者凝血情况及不良反应等调整。停止 CDT 指征^[4-5]:(1)复查造影提示血栓消失;(2)出现严重出血;(3)纤维蛋白原(FIB)<1.0 g/L。

1.3.2 合并髂静脉压迫综合征(IVCS)的辅助治疗 IVCS 是左下肢 DVT 的重要病因之一^[6]。针对本研究中 32 例(38.10%)IVCS 患者,若髂静脉狭窄 ≥ 50%^[2],CDT 后行髂静脉病变段经腔内血管成形术(PTA),或根据病变段血管长度选择不同长度的自膨胀支架(支架型号 BARD-LUMINEXX)。IVCS 患者中 21 例接受 PTA+支架置入术,9 例接受 PTA,2 例拒绝腔内治疗。

所有患者绝对卧床,患肢抬高 15°~30°,严禁行患侧小腿按摩及热敷。治疗开始后每天测量凝血功能指标。CDT 结束后,继续此前抗凝方案,同时联合口服华法林标准抗凝治疗,每天 5 mg,国际标准化比值(INR)维持在 2.0~3.0^[7],且持续 1 d 后方可出院,院外继续口服华法林 3 个月,每天 1 次,每次 2.5 mg。视凝血功能复查情况调整剂量。

1.4 相关指标观察 于治疗前、治疗后每天检测凝血功能指标、尿激酶用量,治疗时间,观察出血等并发症发生情况,复查下肢深静脉造影观察血栓的消融水平。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计分析软件进行数据处理及统计分析。计量指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示;绘制溶栓过程中 D-二聚体及 FIB 水平变化趋势图;以造影复查结果为状态变量,各凝血指标为检验变量,绘制各指标的 ROC 曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者治疗和并发症情况 患者治疗时间为 3~9 d,平均(6.90 ± 1.53)d;尿激酶用量为 1 800 000~4 800 000 U,平均 3 977 400 ± 786 400 U。住院期间均未出现死亡,治疗过程中出现腹膜后血肿、右膝关

节血肿、腹痛腹泻、左侧肾周感染性病变各 1 例,穿刺点出血 2 例,并发症发生率为 7.14%。其中 4 例血肿、出血患者复查凝血功能结果显示,D-二聚体分别为 83.00、4.60、144.12、25.73 mg/L。

2.2 治疗期间 D-二聚体及 FIB 水平变化 CDT 联合抗凝治疗后,D-二聚体水平早期呈逐渐升高的趋势,在第 2 天达到峰值,随后开始呈现下降趋势;而 FIB 水平始终呈下降趋势。见图 1。

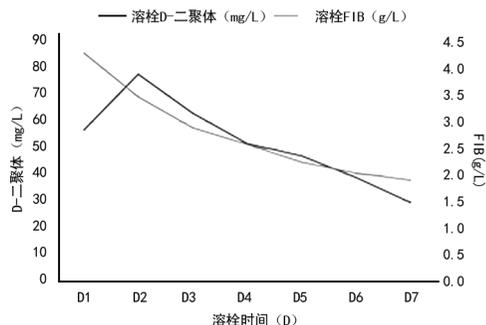
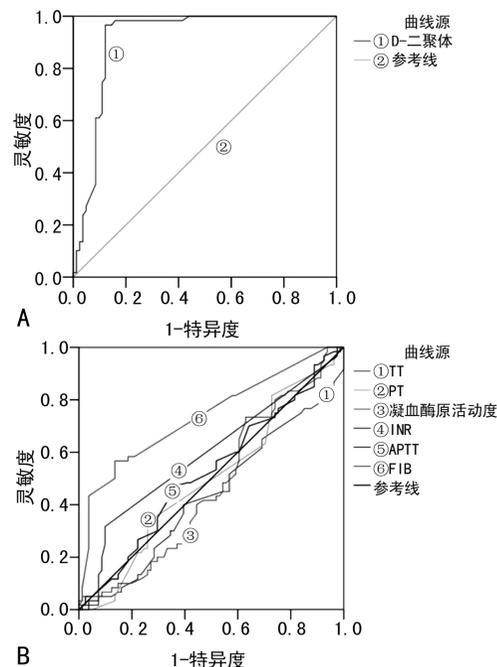


图 1 治疗期间 D-二聚体及 FIB 水平变化趋势

2.3 各凝血功能指标对急性下肢 DVT CDT 术后血管是否在通的预测价值 D-二聚体的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.91,截断值为 39.50 mg/L 时,其诊断灵敏度为 96.6%,特异度为 87.8%,假阳性率为 12.2%,假阴性率为 3.4%,95%CI 为 0.86~0.97。FIB、INR、凝血酶原活动度、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)的 AUC 分别为 0.74、0.59、0.47、0.52、0.50、0.43。在 CDT 联合抗凝治疗后诊断血管是否再通的预测中,仅 D-二聚体及 FIB 水平有诊断效能,且 D-二聚体的诊断效能高于 FIB。见图 2、表 1。



注:A 为 D-二聚体的 ROC 曲线图;B 为其余凝血功能指标的 ROC 曲线图。

图 2 各凝血指标的 ROC 曲线图

2.4 特殊情况的处理 34 例患者在治疗不同时间段

出现 D-二聚体 > 80 mg/L, 予以急查复测, 记录较高值, 复查结果与之前相同的则与检验科再次确认, 记录为 80 mg/L。其中 1 例在第 3 天出现腹膜后血肿, 复查造影提示血管未通, 停止溶栓; 其余患者未见明显并发症, 予以额外 1 次 200 000 U 尿激酶, 其中 23 例患者 D-二聚体呈逐渐下降趋势, 但仍有 10 例患者 D-二聚体为极高值, 予以复查下肢深静脉造影, 提示血栓后再通表现。

表 1 各凝血功能指标对急性下肢 DVT CDT 术后预测价值

检测指标	AUC	95%CI	P
D-二聚体	0.91	0.86~0.97	<0.01
FIB	0.74	0.65~0.82	<0.01
INR	0.59	0.50~0.69	0.06
APTT	0.52	0.43~0.62	0.64
PT	0.50	0.40~0.59	0.93
凝血酶原活动度	0.47	0.37~0.56	0.50
TT	0.43	0.34~0.53	0.17

3 讨 论

抗凝是 DVT 的基础治疗, CASTELLUCCI 等^[8]认为, 抗凝剂的使用可以减少 DVT 的复发。同时有研究显示, 抗凝不能有效清除血栓, 在抗凝基础上联合 CDT 治疗可有效溶解血栓, 减少深静脉血栓后综合征发生率^[9]。BASHIR 等^[10]的研究指出, CDT 过程中出血并发症的发生率较高, 因此该疗法仅适用于出血风险较低的患者。在我国, 尿激酶在 CDT 中被广泛使用^[9], CDT 使尿激酶与血栓直接接触并激活内源性纤溶系统^[11], 使纤溶酶原活化并裂解为纤溶酶, 进而使纤维蛋白块降解生成 D-二聚体, D-二聚体水平的升高反映体内高凝或纤溶亢进状态, 而随着血栓的溶解, 在溶栓后期 D-二聚体水平出现下降。PRELL 等^[12]认为 D-二聚体可作为溶栓效果的指标。

本研究有 34 例患者在治疗不同时间段出现 D-二聚体 > 80 mg/L 的情况。其中 1 例在第 3 天出现腹膜后血肿, 复查造影提示血管未通, 停止溶栓治疗。其余患者予以额外 1 次 200 000 U 尿激酶后, 复查凝血功能指标发现 23 例患者 D-二聚体水平呈逐渐下降趋势, 考虑这 23 例患者之前为高凝状态, 尿激酶用药不足。仍有 10 例患者 D-二聚体水平为极高值, 予以复查下肢深静脉造影提示血栓后再通表现, 考虑这 10 例患者纤溶亢进所致 D-二聚体水平升高, 为避免过度溶栓, 故停止溶栓改为抗凝治疗。

本研究得出, D-二聚体的 AUC 为 0.91, 具有较高准确性, 截断值为 39.50 mg/L 时, 其诊断灵敏度为 96.6%, 特异度为 87.8%。笔者分析: (1) D-二聚体水平若低于 39.50 mg/L 时, 调整导管位置继续观察, 若仍低于 39.50 mg/L, 可判定血管已为通畅状态, 可考虑停止溶栓; (2) 若高于此值可初步考虑血管不通, 机体可能仍呈高凝状态, 可予以增加或维持原尿激酶剂

量密切观察; (3) 若增加尿激酶剂量后, 患者 D-二聚体仍持续处于较高水平, 可考虑纤溶亢进, 初步诊断血管已再通, 可停止溶栓, 但仍需继续抗凝; 增加尿激酶剂量后, 若患者 D-二聚体呈逐渐下降趋势, 应考虑患者此前为高凝状态, 尿激酶用量不足, 故应继续溶栓治疗, 期间密切监测患者的凝血功能变化。(4) 结合本研究 D-二聚体的趋势变化图分析, 有患者在入院时 D-二聚体水平呈低值, 在溶栓治疗开始后 D-二聚体水平逐渐升高后再次降低, 但其最高值始终未达到截断值 39.50 mg/L, 这可能与个人体质差异有关, 所以直接通过此值判断患者的血管通畅与否不甚准确, 故应在 D-二聚体达峰值之后 (即治疗第 3 天) 通过此值判断血管是否再通。其他凝血功能指标的 AUC 较低, 无较大临床意义。

LOBO 等^[13]的研究指出, D-二聚体与大出血的相关性是独立的, 并不受溶栓影响, 本研究中 4 例出血患者 D-二聚体水平相差较大, 与此相符。

综上所述, D-二聚体在急性 CDT 联合抗凝治疗中可作为判断血管是否通畅及治疗方案调整的可靠依据。

参考文献

- [1] ZHANG Z, LEI J, SHAO X, et al. Trends in hospitalization and in-hospital mortality from venous thromboembolism, 2007 to 2016, in China[J]. Chest, 2019, 155(2): 342-353.
- [2] 李晓强, 张福先, 王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J/CD]. 中国血管外科杂志(电子版), 2017, 9(4): 250-257.
- [3] 王耿, 李孝虎, 庄佩佩, 等. 可回收下腔静脉滤器联合导管持续溶栓治疗急性下肢深静脉血栓形成[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25(2): 171-174.
- [4] DUAN P F, NI C F. Randomized study of different approaches for catheter-directed thrombolysis for lower-extremity acute deep venous thrombosis[J]. J Form Med Assoc, 2016, 115(8): 652-657.
- [5] 胡竞, 江峰, 胡骥琼. 超声引导置管溶栓治疗下肢深静脉血栓[J]. 中国介入影像与治疗学, 2014, 11(2): 73-76.
- [6] 印于, 金泳海, 樊宝瑞, 等. 机械性血栓清除术联合同期髂静脉支架植入治疗合并左髂静脉受压综合征的急性下肢深静脉血栓形成[J/CD]. 中华介入放射学电子杂志, 2018, 6(1): 46-50.
- [7] 刘凯, 倪方才, 段鹏飞. 经大隐静脉入路行导管溶栓治疗急性下肢深静脉血栓的可行性[J]. 中国介入影像与治疗学, 2015, 12(5): 275-279.
- [8] CASTELLUCCI L, DE WIT K, GARCIA D, et al. Extended anticoagulation for unprovoked venous thromboembolism[J]. Res Prac Thromb Haem, 2018, 2(3): 529-534.
- [9] XUE G H, HUANG X Z, YE M, et al. Catheter-directed thrombolysis and stenting in the treatment of iliac vein compression syndrome with acute iliofemoral deep vein thrombosis: outcome and follow-up[J]. Ann Vasc Surg, 2014, 28(4): 957-963.

存在一定相关性^[9-10]。宋纪宁等^[11]认为血清 EPO 对中枢神经系统损伤具有再生和保护的作用,但是在脑血管疾病患者机体中注射大量的 EPO 时会导致极高的病死率,而在正常机体中的内源性 EPO 则不会增加患者发生疾病或者死亡的风险。鞠飞等^[12]发现,内源性 EPO 能够增加脑血管疾病患者机体中的血液黏度,但是并非由 EPO 通过刺激血液中的红细胞生成而达到增加血液黏度的目的,本研究探讨缺血性脑卒中患者血清 EPO 与血液流变学的关系。

本研究中,观察组血清 EPO、血浆黏度、红细胞沉降率、全血高切黏度、全血低切黏度水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),可能原因是血液流变学指标主要反映白细胞、血小板及红细胞变形性和聚集能力的综合表现,同时能够随机体血液不同流动状况及其他条件变化而表现出不同的黏度,随着切变率变化最终趋向稳定的数值^[13]。观察组红细胞计数、红细胞比容、血红蛋白水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),可能原因是腔隙性脑梗死患者发病后血液流变学指标会发生异常,同时氧化应激反应会引起患者血液流变学的损伤,血浆黏度发生改变后,全血黏度增加,机体中的血液流速下降后形成血栓,影响机体脑组织神经功能的正常血供^[14]。本研究相关性分析结果提示,可能在血浆黏度升高后,血液流变学发生异常并导致血液处于高凝状态,血液流速下降后使机体发生微血栓、形成动脉粥样硬化斑块,同时影响机体脑组织神经血液供给的正常进行,从而增加机体发生缺血性脑卒中的可能性^[15]。

综上所述,缺血性脑卒中患者血清 EPO、血常规、血液流变学指标与未发生缺血性脑卒中患者比较存在一定异常,多个血常规和血液流变学指标与缺血性脑卒中患者血清 EPO 水平存在相关性,临床医生可以根据血清 EPO 与血液流变学指标相关性对患者临床特点做进一步分析。

参考文献

- [1] 范艳平,易甲其,吴敏. 缺血性脑卒中患者血清 Hcy 和 EPO 水平的变化及其与颈动脉粥样硬化关系[J]. 现代检验医学杂志,2017,32(1):80-83.
- [2] 常学伟,张守彦,郑卫峰,等. 内源性促红细胞生成素对急

性心肌梗死长期预后的预测价值[J]. 中国循证心血管医学杂志,2017,9(10):1195-1198.

- [3] BAYRAMOGLU A, KOCAK A O, KADIOGLU E. Ischemic stroke due to carbon monoxide intoxication: two case reports[J]. World J Emerg Med, 2018, 9(1): 73-75.
- [4] 周胜凯. Akt/eNOS 信号通路在 EPO 促进慢性缺氧心肌细胞线粒体生物合成中作用的实验研究[D]. 重庆:第三军医大学,2013.
- [5] 蔺建文,李淑敏,王苏平,等. 首发缺血性脑卒中患者血清 Hcy 和 EPO 水平的变化及临床意义[J]. 现代生物医学进展,2016,16(6):1104-1106.
- [6] 肖以磊,赵阳,李忠民,等. 手术联合重组人促红细胞生成素治疗重症脑出血疗效观察[J]. 中国医师进修杂志,2016,39(1):13-16.
- [7] FJODOROV A. Prognostic biomarkers in patients with ischemic stroke who received thrombolytic therapy[J]. J Pharm Pharmacol, 2018, 6(6): 570-577.
- [8] GALASSI G, GENOVESE M, MEACCI M, et al. Comment on ischemic stroke after herpes zoster[J]. J Med Virol, 2018, 90(12): 1785-1786.
- [9] 宋纪宁,杨利辉,高海晓,等. 促红细胞生成素对破裂颅内动脉瘤患者的神经保护作用研究[J]. 临床神经外科杂志,2018,15(2):124-127.
- [10] 吴成斯,吴仕站,张诚,等. 粒细胞集落刺激因子和促红细胞生长素单药或联合治疗急性脑梗死的临床分析[J]. 中国临床神经科学,2016,24(2):158-165.
- [11] 宋纪宁,杨利辉,石素真,等. 促红细胞生成素在脑动脉瘤破裂术后神经功能障碍患者的神经保护作用及机制[J]. 神经损伤与功能重建,2018,13(2):99-100.
- [12] 鞠飞,赵海苹,罗玉敏. 促红细胞生成素在神经系统疾病治疗中的临床研究[J]. 实用药物与临床,2017,20(3):339-344.
- [13] 周利彬,张乃鹂. 重组人促红细胞生成素联合依达拉奉对脑梗死溶栓后脑缺血再灌注损伤的影响[J]. 医学临床研究,2017,34(8):1622-1624.
- [14] LISA H. Mechanical thrombectomy for ischemic stroke [J]. AORN J, 2018, 108(2): 7-9.
- [15] MARK M. For your patients-acute ischemic stroke; the clinical characteristics that could help in triaging patients for tPA or thrombectomy[J]. Neurol Today, 2018, 18(20):15-18.

(收稿日期:2019-12-29 修回日期:2020-03-17)

(上接第 2435 页)

- [10] BASHIR R, ZACK C J, ZHAO H, et al. Comparative outcomes of catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation vs anticoagulation alone to treat lower-extremity proximal deep vein thrombosis[J]. JAMA Intern Med, 2014, 174(9): 1494-1501.
- [11] KEARON C, AKL E A, ORNELAS J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report[J]. Chest, 2016, 149(2): 315-352.
- [12] PRELL J, RACHINGER J, SMACZNY R, et al. D-dimer

plasma level: a reliable marker for venous thromboembolism after elective craniotomy[J]. J Neurosurg, 2013, 119(5):1340-1346.

- [13] LOBO J L, ZORRILLA V, AIZPURU F, et al. D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry[J]. J Thromb Haem, 2009, 7(11):1795-1801.

(收稿日期:2020-01-06 修回日期:2020-04-29)