

• 案例分析 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 18. 052

两例 D-二聚体假性降低案例分析

杨益锋<sup>1</sup>, 曾 丹<sup>2△</sup>, 李 娟<sup>1</sup>, 黄 芳<sup>1</sup>

1. 广西壮族自治区桂林市人民医院检验科, 广西桂林 541002; 2. 桂林医学院  
附属医院优生遗传科, 广西桂林 541001

关键词: D-二聚体; 联合检测; 假性降低; 病例报告  
中图分类号: R446 文献标志码: C 文章编号: 1672-9455(2020)18-2747-03

纤维蛋白(原)降解产物(FDP)是纤维蛋白原及交联的纤维蛋白经活化后的纤溶酶降解形成的不同长度的混合物,包括 DD 片段、DDE 片段和 DED 片段等,其中含有 DD 片段的部分为 D-二聚体,代表交联的纤维蛋白的降解产物,是反映机体高凝状态和继发性纤溶的标志物,在血栓性疾病的早期排除性诊断、弥散性血管内凝血(DIC)的诊断与监测、溶栓治疗监测与疗效评价、恶性肿瘤等疾病的预后判断等方面具有重要临床价值。本文通过对 2 例病例的分析研究,揭示 FDP 和 D-二聚体联合检测可提高实验诊断效能,具有重要的临床指导价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例 1, 女性, 年龄 36 岁, 因“停经 35<sup>+</sup> 周, 阴道少许出血 2 h”入院。患者因前置胎盘, 先兆早产于 2019 年 1 月 9 日 1 时 10 分行剖宫产手术, 术中出血约 800 mL, 术后患者子宫仍有活动性出血, 于 5 时 55 分送检进行凝血功能检测。检验结果: 凝血酶原时间(PT)为 16.9 s, 活化部分凝血酶原时间(APTT)为 55.8 s, 纤维蛋白原(FIB)为 0.3 g/L, FDP(参考范围 0~5 μg/mL)显著升高为 777.5 μg/mL, D-二聚体(参考范围 0~0.5 μg/mL)轻度升高为 5.56 μg/mL, 根据凝血功能结果和患者病史提示存在纤溶亢进。

病例 2, 女性, 年龄 2 岁, 因“先天性心脏病”入院, 入院后拟手术治疗, B 超提示: 先天性心脏病(室间隔缺损, 动脉导管未闭, 左室扩大, 三尖瓣反流, 主动脉瓣轻度反流)。生化、免疫检验未见明显异常, 血红蛋白 106 g/L, 但凝血功能示 PT 12.8 s, APTT 30.9 s, FDP 显著升高为 59.8 μg/mL, D-二聚体轻度升高为 1.14 μg/mL。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器 1 5100 全自动血凝分析仪; FDP 试剂: Latex Test BL-2P-FDP; 校准品: P-FDP Standard; 质控品: Control-L 和 Control-H。D-二聚体试剂: INNOVANCE D-DIMER; 校准品: INNOVANCE D-DIMER CALIBRATOR; 质控品: INNOVANCE D-DIMER CONTROL。

1.2.2 仪器 2 STA-R 全自动血凝分析仪; FDP 试

剂: LIATEST<sup>®</sup> FDP; 校准品: FDP CALIBRATOR; 质控品: FDP CONTROL。D-二聚体试剂: LIATEST<sup>®</sup> D-DI; 校准品: 预定标, 无需校准品; 质控品: LIATEST<sup>®</sup> CONTROL N+P。

1.3 方法 分别采集病例 1 和病例 2 患者的枸橼酸钠 1:9 抗凝血 2 mL, 以 1 500×g 离心 10 min, 获得乏血小板血浆。分别对这 2 份血浆标本按照比例稀释, 在仪器 1 上检测 D-二聚体和 FDP。

2 结 果

2.1 病例 1 若为继发性纤溶亢进, 则原倍检测的 FDP 与 D-二聚体比值与本试验统计数据不符。经本实验室大数据分析统计得出: 继发性纤溶亢进时, FDP 与 D-二聚体的比值为 1.5~7.0。病例 1 二者比值为 139.8, 提示结果可能存在问题, 需进一步分析核实。回顾仪器、试剂、质控均无异常, 排除人为操作失误的影响因素。查看仪器原始曲线及报警, D-二聚体曲线无异常也无任何报警提示, FDP 报警提示“抗原过量”, 并自动进行 1:8 稀释重测。因 FDP 与 D-二聚体比值较大, 考虑为标本中存在干扰因素, 因此需将标本进行一系列的稀释, 以分析查找影响检验结果的原因, 稀释前后结果见表 1。

表 1 病例 1 标本 D-二聚体和 FDP 稀释检测结果

| 项目           | 原倍检测结果             | 1:32 稀释 | 1:64 稀释 |
|--------------|--------------------|---------|---------|
| D-二聚体(μg/mL) | 5.56               | 171.5   | 183.6   |
| FDP(μg/mL)   | 777.5(仪器自动 1:8 稀释) | 780.6   |         |

FDP 经过 1:8 和 1:32 稀释后的检测结果较一致, 因此认为原 FDP 检测结果 777.5 μg/mL 可信, 无须再进一步稀释测定。D-二聚体稀释后检测结果显示, 1:32 与 1:64 稀释后的测定结果较一致, 因此认为 1:32 稀释检测结果 171.5 μg/mL 可信, 无须再进一步稀释测定。经分析确认, 病例 1 的 D-二聚体原始检测结果假性降低, 是由于 D-二聚体水平过高导致的钩状效应所致。

2.2 病例 2 血浆标本检验结果提示, 患者可能为原发性纤溶亢进, 但因原发性纤溶亢进在临床上较为少见, 需进一步分析确认。回顾仪器、试剂、质控均无异常, 查看仪器原始数据, 没有任何曲线及报警提示。因 FDP 与 D-二聚体比值较大, 需将标本进行一系列

△ 通信作者, E-mail: 277480873@qq.com。

的稀释,以分析核实数据的真实性,结果见表 2。

表 2 病例 2 标本 D-二聚体和 FDP 在仪器 1 的检测结果

| 项目           | 原倍    | 1 : 8 |
|--------------|-------|-------|
| D-二聚体(μg/mL) | 1. 14 | 0. 92 |
| FDP(μg/mL)   | 59. 8 | 62. 6 |

稀释后检测的 D-二聚体和 FDP 没有明显变化,由于异嗜性抗体的存在,通过稀释后检测,异嗜性抗体水平会降低,结果会有明显变化,而此病例稀释前后没有明显变化。分析病例 2 检测异常的原因可能有:(1)患者存在原发性纤溶亢进,导致 FDP 升高比 D-二聚体升高更显著,但是原发性纤溶亢进临床较少见,报告需谨慎;(2)仪器 1 的试剂仅能检测 D-二聚体的 8D3 片段,血浆中 8D3 片段含量少,而其他 D-二聚体片段大幅增加,需要更换抗体试剂才能检测。因此更换检测系统(仪器 2)检测。仪器 2 测得 D-二聚体为 16. 19 μg/mL,FDP 为 59. 97 μg/mL。

更换检测系统后,D-二聚体明显升高,FDP 与 D-二聚体的比值为 3. 7,提示病例 2 应为继发性纤溶亢进。通过分析发现,病例 2 的 D-二聚体用仪器 1 检测时假性降低,可能存在异嗜性抗体的干扰。

3 讨 论

D-二聚体是交联纤维蛋白水解的标志性产物,其水平增高提示体内血栓形成或者继发性亢进,除用于诊断肺栓塞、深静脉血栓<sup>[1-2]</sup>、DIC<sup>[3]</sup>之外,还广泛应用于肿瘤、脑血管疾病等多种疾病,是诊断血栓性疾病的特异性指标,具有重要的阴性排除价值。因此,D-二聚体的准确性对临床疾病的诊治具有重要意义。

病例 1 导致 D-二聚体检测不准确的原因是标本 D-二聚体水平过高,产生钩状效应所致。本实验室自开展 D-二聚体和 FDP 联合检测以来,在 2 万多例标本中仅发现 2 例,发生率低于万分之一,但因测定值与真值差距较大,发出这样的结果必定会影响临床诊断,因此必须重视。为避免 D-二聚体的钩状效应,可同时检测 FDP,当 FDP 与 D-二聚体比值大于 7 时可初步判断检测结果存在误差,可通过对标本进行稀释后检测以避免错误的结果<sup>[4]</sup>。

D-二聚体检测易受血浆中类风湿因子、异嗜性抗体等因素的干扰。据相关文献报道,血浆中类风湿因子的水平对 D-二聚体的检测存在一定的干扰,且与水平呈正相关<sup>[5-6]</sup>。病例 2 排除了类风湿因子的干扰,提示为异嗜性抗体的干扰。目前,自动化仪器检测 D-二聚体和 FDP 的方法多为免疫比浊法,在一定程度上也会受异嗜性抗体的干扰<sup>[7]</sup>。但是在查阅试剂说明书时发现,仪器 1 的 D-二聚体试剂的单克隆抗体检测的是 8D3 片段,仪器 2 的试剂采用的是两种不同的鼠源性单克隆抗人 D-二聚体抗体(8D2 和 2. 1. 16),由于仪器 2 的试剂采用的是双抗,且检测的抗体也不同,才会造成结果的差异。这说明采用双抗的试剂在检测部分特殊标本时具有一定的优势。不同的试剂

都具有各自的局限性,因此实验室可同时配备两个品牌的检测设备或试剂对可疑结果进行验证。建议通过 D-二聚体和 FDP 的联合检测,对 FDP 与 D-二聚体的比值大于 7 的标本进行稀释重测或者更换仪器检测,以免发出错误的报告。

通过对这 2 个病例的研究,我们可以发现,标本水平异常增高和不同厂家的试剂会影响 D-二聚体检测的准确性。临床实验室通过 FDP 与 D-二聚体的联合检测及比值分析,可及时发现异常。但在查阅 2018 年国家卫生和计划生育委员会室间质评时发现,有 1 235 家实验室参加 D-二聚体室间质评,而仅有 751 家实验室参加 FDP 室间质评,说明目前 FDP 与 D-二聚体的联合检测并未引起临床足够的重视,单独检测 D-二聚体可能会导致假性降低或者假性升高的报告发出,均不利于临床医生对疾病的诊断和治疗。

笔者查阅国内外文献发现,仅有 D-二聚体假性增高的案例<sup>[8-10]</sup>,且主要由异嗜性抗体和类风湿因子所致,未见 D-二聚体假性降低的案例报道,本文 2 个案例可作为 D-二聚体检测的全面质量控制的有力补充。

4 结 论

作为检验人员,应当充分认识到仪器和方法学存在的局限性以及可能会对临床产生的重要影响。因此建议实验室及临床医师充分认识到 D-二聚体与 FDP 联合检测的重要性,当发现二者比值异常时可通过稀释后检测,或者更换检测仪器,以获得正确的结果,避免诊疗风险。

参考文献

[1] 雷泽恺,祝莹,唐宁. 血浆 D-二聚体与凝血因子联合检测在早期深静脉血栓诊断中的价值研究[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(20):2525-2527.

[2] 马明静,刘道阔,王庆凯,等. D-二聚体水平在下肢深静脉血栓形成治疗中的监测价值研究[J]. 中国循证心血管医学杂志,2017,9(1):46-49.

[3] 张雪琦,吴翠翠. 联合检测血浆 D 二聚体、FDP、FM、AT Ⅲ含量对 DIC 的诊断价值[J]. 北华大学学报(自然科学版),2017,18(6):766-768.

[4] 崔怀中,王莹,孙少丹. 钩状效应对化学发光法测定甲胎蛋白的影响与解决方案探讨[J]. 中国免疫学杂志,2018,34(12):1854-1856.

[5] OLSSON P, THEANDER E, BERGSTRÖM U, et al. Multiplex cytokine analyses in patients with rheumatoid arthritis require use of agents blocking heterophilic antibody activity[J]. Scand J Rheumatol,2017,46(1):1-10.

[6] 谢春霞. 不同抗干扰能力 STA-Liatest D-Di 试剂盒检测类风湿患者 D-二聚体水平效果比较研究[J]. 标记免疫分析与临床,2018,25(1):130-132.

[7] WU Y, XIAO Y X, HUANG T Y, et al. What makes D-dimer assays suspicious-heterophilic antibodies? [J]. J Clin Lab Anal,2019,33(2):e22687.

[8] ROBIER C, EDLER E, KLESCHER D, et al. False-positive D-dimer result in a latex-enhanced immunoassay caused by interfering human anti-mouse antibodies[J].

Clin Chem Lab Med, 2014, 52(11):e253-e255.

[9] LIPPI G, IPPOLITO L, TONDELLI M T, et al. Interference from heterophilic antibodies in D-dimer assessment. A case report[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014, 25(3): 277-279.

[10] 朱婕, 张磊, 刘珊, 等. 品管圈在降低 D-二聚体假阳性率中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(2): 253-256.

(收稿日期: 2020-02-12 修回日期: 2020-07-10)

• 案例分析 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 18. 053

1 例 RhD 变异型孕妇血型检测引起的实验方法学及临床处理讨论

覃 英, 王 丹, 谢 璐, 曲 芬<sup>△</sup>  
航空总医院检验科, 北京 100012

关键词: RhD 变异型; 孕妇; RhD 血型检测

中图法分类号: R457. 1 文献标志码: C 文章编号: 1672-9455(2020)18-2749-03

Rh 血型系统在临床上的重要性仅次于 ABO 血型系统,是最复杂的血型系统<sup>[1]</sup>。Rh 抗原由两个基因编码:RhD 基因编码 D 抗原,RhCE 基因编码 C/c、E/e 抗原,形成主要包括 D、E、C、e、c 的 5 种抗原,其中 D 抗原的免疫原性最强,其在红细胞上质和量的改变可导致 D 变异型;此外,RhD 基因和 RhCE 基因高度同源并紧密连锁,不等交换和转化产生基因重组,也促使 D 具有血型多态性,表现为正常 D、增强 D、弱 D、部分 D、极弱 D(DEL)和 D 阴性<sup>[2]</sup>。抗-D 主要由 RhD 阴性或某些 RhD 变异型个体接受输血或多次妊娠产生,可致溶血性输血反应和新生儿溶血病,在临床上有非常重要的意义。RhD 变异型血型的孕妇妊娠期、分娩期及产后期临床处理路径与正常的 RhD 阳性或 RhD 阴性血型完全不一致,准确检测 D 抗原至关重要。而现在临床上所用的单克隆抗-D(IgM)试剂很少能检测出 D 变异型,往往将 D 变异型按照阴性或阳性报告,不能准确指导临床应用。本例孕妇因前后两次 RhD 结果不一致,引起高度重视,最后确定为 RhD 阳性(D 变异型)。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 孕妇,30 岁,因“妊娠 8<sup>+</sup>周”于 2019 年 3 月 29 日在本院建档,产科常规筛查孕妇血型,检验科用玻片法及盐水试管法检测孕妇红细胞表面 ABO/Rh 抗原并报告为 A 型 RhD 阴性。2019 年 8 月 22 日因例行产检再次复查血型,检验科用两种微

柱凝胶法发现孕妇 D 抗原弱凝集、盐水试管法阴性,遂将该孕妇标本送往北京市红十字血液中心确认。孕妇孕 1 产 0,无输血史,妊娠期间持续监测不规则抗体均为阴性,监测胎儿情况正常,生产期间备 2 U A 型 Rh 阴性血,顺产一女婴。

1.2 试剂和仪器 首次检测试剂抗-D(IgM)单克隆抗体(上海血液生物医药有限责任公司),第 2 次检测试剂 1 血型定型检测卡(IgM 抗-D,DVI-)、试剂 2 血型定型检测卡(IgM 和 IgG 抗-D,DVI+),不规则抗体筛选检测卡(盖立复诊断股份有限公司),试剂 3 同首次检测试剂,BASO 2002-2 离心机,DG Spin 专用离心机,DG THERM 孵育器,5%的红细胞生理盐水悬液,5%的红细胞悬液。所有实验操作均严格按照试剂说明书进行。

2 结 果

2.1 血型检测 该孕妇首次检测用的是玻片法及盐水试管法,结果显示为 A 型 RhD 阴性;第 2 次检测微柱凝胶手工法 1 和 2 显示 D 抗原为 1+的凝集,盐水试管法无凝集,在显微镜下红细胞呈散在状态,见表 1。遂将该孕妇的血液标本送至北京市红十字血液中心采用多个厂家的 IgM 和 IgG 抗-D 抗体试剂进行检测。结果确认为 RhD 阳性(D 变异型)。

2.2 血清抗体筛选试验结果 孕妇未做基因检测,为了安全起见,整个孕期多次检测不规则抗体,结果均为阴性,表 2。

表 1 孕妇两次血型检测结果

| 项目   | 首次      |         | 第 2 次   |               |         |
|------|---------|---------|---------|---------------|---------|
|      | 玻片法     | 试管法     | 微柱凝胶 1  | 微柱凝胶 2        | 试管法     |
|      | IgM 抗-D | IgM 抗-D | IgM 抗-D | IgM 和 IgG 抗-D | IgM 抗-D |
| 孕妇   | —       | —       | 1+      | 1+            | —       |
| 阳性对照 | 4+      | 4+      | 4+      | 4+            | 4+      |
| 阴性对照 | —       | —       | —       | —             | —       |

注:—表示阴性;1+、4+表示凝集强度。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: qf302@163. com。