

血浆 D-二聚体和纤维蛋白原对全膝关节置换术后急性下肢深静脉血栓形成的诊断价值

赵慧茹 吴 俊 马海梅 张会英 马晓雯

摘 要 **目的** 评估血浆 D-二聚体(D-dimer, D-D)和纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)及其两者的比值(D/F 值)在人工膝关节置换术后急性下肢深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)形成中的诊断价值。**方法** 选取 2012 年 1~12 月接受全膝关节置换术后第 3~5 天,行双下肢静脉彩超检查的患者 200 例,根据彩超结果将患者分为 DVT 组 106 例(男性 56 例、女性 50 例,中位年龄 58 岁)和非 DVT 组 94 例(男性 48 例、女性 46 例,中位年龄 55 岁)。比较两组患者术前及术后第 3~5 天血浆 D-D 值(免疫比浊法检测)、血浆 Fg 值(凝固法检测)及 D/F 值的差异,并对术后血浆 D-D 值和 D/F 值进行受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析。**结果** 术前血浆 D-D 值及 Fg 值比较,两组差异无统计学意义,术后两组血浆 Fg 值的差异无统计学意义,而血浆 D-D 值及 D/F 值的差异有统计学意义,DVT 组高于非 DVT 组。术后血浆 D-D 值和 D/F 值诊断 DVT 的 ROC 曲线下面积分别为 0.698 和 0.632,差异无统计学意义。**结论** 血浆 Fg 对人工膝关节置换术后急性 DVT 形成没有诊断作用。而血浆 D-D 值和 D/F 值对筛查诊断有一定价值,但是准确性较低。

关键词 D-二聚体 纤维蛋白原 膝关节置换术 静脉血栓形成

Diagnostic Value of Plasma D-dimer and Fibrinogen in Acute Lower Extremity Deep Vein Thrombosis after Artificial Total Knee Replacement. Zhao Huiru, Wu Jun, Ma Haimei, Zhang Huiying, Ma Xiaowen. Department of Laboratory, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

Abstract **Objective** To evaluate diagnostic value of plasma D-dimer(D-D), fibrinogen(Fg) and D-dimer/fibrinogen ratio(D/F) in acute lower extremity deep vein thrombosis(DVT) after artificial total knee replacement. **Methods** From January 2012 to December 2012, 200 patients who had undergone total knee arthroplasty(TKA) underwent venous ultrasonography of lower extremity deep vein at 3-5 days postoperatively. According to results of ultrasonography, all patients were divided into DVT group including 106 patients(56 males and 50 females, median age 58 years) and non-DVT group including 94 patients(48 males and 46 females, median age 55 years). Plasma levels of D-D and Fg were measured by immuno-turbidimetry and solidification methods respectively preoperatively and at 3-5 days postoperatively. The differences of plasma levels of D-D and Fg and D/F ratio between the two groups were analyzed with statistical method. Furthermore, diagnostic value of postoperative plasma D-D and D/F ratio in acute DVT was assessed using a receiver operating characteristic(ROC) curve. **Results** There was no statistical significance in pre-operative plasma levels of D-D and Fg, and postoperative plasma levels of Fg between two groups. However, the postoperative plasma levels of D-D and D/F ratio were higher in the DVT group than those in the non-DVT group, and there was significant difference between two groups. In addition, the ROC curve analysis showed that the area under curve of postoperative plasma D-D and D/F ratio was 0.698 and 0.632, respectively, but this difference had no statistical significance. **Conclusion** Plasma Fg may be meaningless for the diagnosis of acute DVT after artificial total knee replacement. Although plasma D-D and D/F ratio may be useful for diagnosing acute DVT, the diagnostic accuracy is low.

Key words D-dimer; Fibrinogen; Total knee arthroplasty; Venous thrombosis

下肢深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)是人工全膝关节置换术后较常见的并发症,在未采取有效预防措施的情况下,全膝关节置换术后的 DVT 的发生率为 41%~85%,严重时可发生肺栓塞

而影响患者生命^[1]。因此,应重视人工膝关节置换术后 DVT 的发生,及时发现并及早治疗。50%~80% 的 DVT 患者无临床症状,因此 DVT 的诊断主要依靠辅助检查。下肢顺行性静脉造影是诊断 DVT 的金标准,但该检查是有创检查,且费用相对较高,部分患者还可能对造影剂过敏,因此使其在临床中推广应用受到限制。彩色多普勒超声检查作为一项无创检

作者单位:100035 北京积水潭医院检验科

通讯作者:吴俊,电子信箱:wujunpostbox@sina.com

查技术目前被广泛应用于下肢 DVT 的筛查^[2,3]。血浆 D-二聚体(D-dimer, D-D)和纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)可特异性反映体内继发性纤溶亢进和高凝状态,具有检测快速、操作简便及费用低廉等优点,目前在临床中被广泛用作排除可疑 DVT 患者的首选方法。但关于血浆 D-D 与 Fg 诊断血栓的准确性,目前临床上仍有争议^[3-6]。有研究证实通过检测血浆 D-D 和 Fg 水平,结合 D-D 与 Fg 的比值(D/F),可提高 DVT 与肺栓塞诊断的特异性^[5,6]。

本研究回顾性分析笔者医院矫形骨科 2012 年接受全膝关节置换术后行双下肢静脉彩超检查患者(年龄 <65 岁)的临床资料,比较 DVT 患者与非 DVT 患者的血浆 D-D、Fg 水平及 D/F 值的差异,探讨其对人工全膝关节置换术后急性 DVT 的诊断价值。

资料与方法

1. 一般资料:纳入标准:2012 年 1~12 月在笔者医院矫形骨科行人工全膝关节置换术后 3~5 天,行双下肢静脉彩超检查的患者(年龄 <65 岁)。排除标准:①既往有血栓发生史或有凝血、出血功能异常;②有恶性肿瘤病史;③围手术期有急性感染;④肝、肾功能严重异常;⑤近期内有外伤史(如股骨颈骨折、股骨转子间骨折等)。

本研究共纳入 200 例患者。根据术后下肢静脉彩超的结果将纳入病例分为 DVT 组和非 DVT 组。DVT 组 106 例,男性 56 例、女性 50 例;患者年龄 35~65 岁,中位年龄 58 岁。非 DVT 组 94 例,男性 48 例、女性 46 例;年龄 36~65 岁,中位年龄 55 岁。

2. 检查方法:(1)血浆 D-D 和 Fg 检测:入院当日或次日

及术后 3~5 天空腹抽取静脉血 2.7ml,用 0.108mol/L 枸橼酸钠抗凝,静脉血与抗凝剂比例为 9:1,立即混匀,3000r/min 离心 10min 后上机检测。所有标本检测均在笔者医院检验科自送检 3h 内完成。血浆 D-D 和 Fg 的检测分别采用免疫比浊法和凝固法,检测仪器为日本 Sysmex 公司 CA-7000 全自动血凝仪。试剂为北京威士达公司提供的德国 SIEMENS 公司配套试剂。(2)下肢静脉彩超检查:术后第 3~5 天行下肢静脉彩超检查,设备采用 GE-91 彩色多普勒超声诊断仪(GE,美国)。

3. 统计学方法:应用 SPSS 17.0 统计软件包进行统计学处理。服从近似正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,DVT 组和非 DVT 组比较采用成组设计资料 *t* 检验($P < 0.05$ 为有统计学意义)。以术后血浆 D-D 水平和 D/F 值为检验变量,分组(DVT 组和非 DVT 组)为状态变量(定义状态变量的值为 1),建立受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线(图 1)。分别计算 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)、标准误(s)及 95% 置信区间(95% CI),确定最佳临界值及敏感度、特异性、阳性预测值、阴性预测值和 Youden 指数。血浆 D-D 和 D/F 值两诊断试验 AUC 的比较采用 Hanley & McNeil 非参数法^[7]。检验水准 α 值取双侧 0.05。

结 果

1. 两组血浆 D-D、Fg 水平及 D/F 值的比较及相关性分析:DVT 组与非 DVT 组术前血浆 D-D 及 Fg 水平的差异无统计学意义,术后血浆 Fg 水平的差异无统计学意义,术后血浆 D-D 水平及 D/F 值的差异有统计学意义,DVT 组高于非 DVT 组。血浆 D-D 和 Fg 无相关性(表 1)。

表 1 DVT 组与非 DVT 组患者手术前后血浆 D-D、Fg 水平及 D/F 值的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	术前			术后		
		血浆 D-D (mg/1FEU)	血浆 Fg (mg/dl)	D/F 值 ($\times 10^{-3}$)	血浆 D-D (mg/1FEU)	血浆 Fg (mg/dl)	D/F 值 ($\times 10^{-3}$)
DVT 组	106	0.54 ± 0.087	305.5 ± 12.72	2.195 ± 0.39	12.26 ± 1.99	330.9 ± 15.48	42.94 ± 7.46
非 DVT 组	94	0.42 ± 0.066	301.2 ± 12.17	1.372 ± 0.21	6.83 ± 0.91	308.1 ± 19.47	23.21 ± 4.43
统计值	-	<i>t</i> = 1.056, <i>P</i> = 0.29	<i>t</i> = 0.24, <i>P</i> = 0.81	<i>t</i> = 1.78, <i>P</i> = 0.08	<i>t</i> = 2.29, <i>P</i> = 0.02	<i>t</i> = 0.92, <i>P</i> = 0.36	<i>t</i> = 2.12, <i>P</i> = 0.03

术后血浆 D-D 与血浆 Fg 无相关性,DVT 组 $r = -0.075, P = 0.552$;非 DVT 组 $r = 0.015, P = 0.832$

2. 血浆 D-D 和 D/F 值对 DVT 的诊断价值:术后血浆 D-D 和 D/F 值诊断 DVT 的 AUC 分别为 0.698($s = 0.078, 95\% \text{ CI}: 0.5448 \sim 0.8520$)和 0.632($s = 0.0818, 95\% \text{ CI}: 0.4714 \sim 0.7923$),两者差异无统计学意义($Z = 0.30, P = 0.724$)。以 ROC 曲线最左上方的点(Youden 指数最大)为最佳临界点,术后血浆 D-D 和 D/F 值两变量诊断 DVT 的最佳临界值分别为 13.75mg/1FEU 和 17.4×10^{-3} 。以 13.75mg/

1FEU 作为血浆 D-D 诊断 DVT 的临界值时,敏感度为 34.6%,特异性为 91.3%,Youden 指数 0.259,阳性预测值 75% 阴性预测值 52.6%。以 17.4×10^{-3} 作为 D/F 值诊断 DVT 的临界值时,敏感度为 80.8%,特异性 43.5%,Youden 指数 0.242,阳性预测值 61.8%,阴性预测值 66.7%。

讨 论

D-D 和 Fg 是反映体内继发性纤溶亢进和高凝

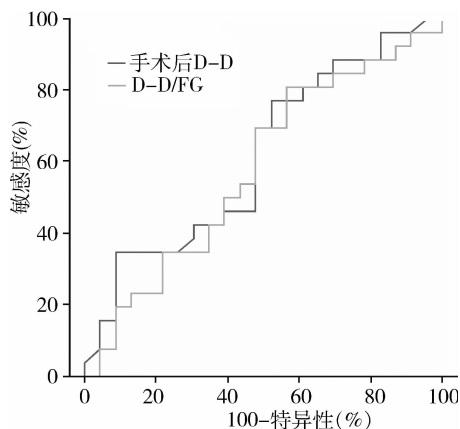


图1 全膝关节置换术后血浆D-D和D/F值诊断急性下肢DVT的ROC曲线

状态的重要分子标志物。D-D是交联纤维蛋白经纤溶酶作用后产生的特异性降解产物,其血浆浓度在急性血栓发生时可显著增加^[8,9]。然而,由于血浆D-D水平在创伤、手术、恶性肿瘤、炎症、感染、弥漫性血管内凝血、妊娠和高龄等情况下均可增高,故血浆D-D诊断DVT的特异性相对较低,临床上常用来做为排除可疑血栓患者的一项指标^[10]。Fg又称凝血因子I,是一种由肝脏合成的具有凝血功能的蛋白质,在凝血酶作用下可转变为纤维蛋白单体,而单体易于聚合成纤维蛋白,然后形成稳定的交联纤维蛋白,参与血液凝固过程。故血浆Fg水平增高可导致血液黏稠度增加,促进血小板聚集,机体处于高凝状态,有利于DVT的形成。有研究表明,高水平的Fg与老年人的血栓发生相关^[11]。此外,Fg水平增加与心肌梗死、缺血性心脏病等血栓性疾病关系密切,但其基因多态性与血栓形成倾向之间的关系仍不清楚。虽然血浆D-D和Fg水平增高均与血栓形成相关,但本研究对术后两者的相关性分析结果显示,两者在DVT组和非DVT组均不存在相关性。

1. 血浆Fg水平与DVT的相关性:本研究结果表明,DVT组术后血浆Fg水平略增高,但差异无统计学意义。在Wuillemin等^[5]的研究中,虽然一些DVT患者的血浆Fg水平高于无DVT患者,但差异并无统计学意义。Palla等^[12]和Tsai等^[13]的研究也表明,血浆Fg水平与静脉血栓栓塞症的发生没有明显的关联。但Kueher等^[6]认为发生肺栓塞患者的血浆Fg水平明显低于排除肺栓塞的患者,差异有统计学意义。另外,有研究证实,全髋关节置换术后有血栓患者和无血栓患者的血浆可溶性纤维蛋白(soluble fibrin, SF)水平的差异与检测时间及使用抗凝药等因

素有关^[14]。本研究术后均使用抗凝药,术后第3~5天检测血浆Fg水平,Fg水平与DVT之间的关系是否与检测时间及使用抗凝药相关,还有待进一步研究。

2. 血浆D-D水平和D/F值对急性DVT的诊断价值:血浆D-D是初步筛查可疑血栓患者的一项有效指标,具有较高的敏感度和阴性预测值。Watanabe等^[15]认为,全髋关节置换术后第4天检测血浆D-D水平可用于血栓的早期诊断。但Rafee等^[16]的研究显示全膝关节置换术后有DVT与无DVT患者血浆D-D水平的差异无统计学意义。本研究结果与多数研究相同,术后第3~5天DVT血浆D-D水平高于非DVT组,两组D/F值的差异也有统计学意义。ROC曲线分析结果显示,血浆D-D和D/F值诊断DVT的AUC分别为0.698和0.632。一般认为AUC为0.5~0.7时,诊断的准确性较低;AUC为0.7~0.9时,诊断的准确性中等;>0.9时,诊断的准确性较高。本研究结果说明血浆D-D水平和D/F值对DVT均有一定的诊断价值,但准确性较低。

根据ROC曲线分析,血浆D-D和D/F值诊断DVT的最佳临界值分别为13.75mg/1FEU和 17.4×10^{-3} 。以13.75mg/1FEU作为血浆D-D的诊断界值时,DVT组中有69例漏诊,非DVT组中8例误诊;以 17.4×10^{-3} 作为D/F值的诊断界值时,DVT组中有32例漏诊,非DVT组中53例误诊。由此可知,血浆D-D诊断DVT的敏感度和阴性预测值略低于D/F值诊断。而特异度和阳性预测值略高于D/F值诊断。故血浆D-D和D/F值联合应用,可能提高血栓诊断的准确性。

3. 血浆D-D结合Wells评分对DVT的筛查诊断:本研究证实血浆D-D和D/F值诊断DVT的准确性相对较低。有研究认为,血浆D-D结合Wells评分可以提高DVT诊断的准确性。Wells评分总分0分为低危,1~2分为中危, ≥ 3 分为高危,低危、中危和高危患者的DVT发生率分别为3%、17%和75%^[17]。根据Wells评分,如果低危或中危患者血浆D-D检测结果为阴性,即可排除急性血栓的发生,大大提高了血栓诊断的准确性。

综上所述,血浆Fg对人工全膝关节置换术后急性DVT没有诊断作用,而血浆D-D和D/F值在筛查诊断中有一定价值,但准确率较低。临床上可应用Wells评分对可疑DVT患者进行初步筛查,对低危或中危且血浆D-D和D/F值阴性患者,基本可以排除DVT。对高危且血浆D-D和D/F值为阳性患者,应

高度怀疑 DVT 的可能,可进一步行血管超声检查,必要时行下肢深静脉造影检查。

参考文献

- 1 Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, *et al.* Prevention of venous thromboembolism; American College of Chest Physicians Evidence – Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. Chest, 2008, 133 (Suppl 6): S381 – S453
- 2 Tan M, van Rooden CJ, Westerbeek RE, *et al.* Diagnostic management of clinically suspected acute deep vein thrombosis [J]. Br J Haematol, 2009, 146 (4): 347 – 360
- 3 Heim SW, Scheetman JM, Siadaty MS, *et al.* D – dimer testing for deep venous thrombosis; a metaanalysis [J]. Clin Chem, 2004, 50 (7): 1136 – 1147
- 4 Wells PS, Anderson DR, Rodger M, *et al.* Evaluation of D – dimer in the diagnosis of suspected deep vein thrombosis [J]. N Engl J Med, 2003, 349 (13): 1227 – 1235
- 5 Willemin WA, Kone W, Waser G, *et al.* Usefulness of the D – dimer/fibrinogen ratio to predict deep venous thrombosis [J]. J Thromb Haemost, 2005, 3 (2): 385 – 387
- 6 Kueher N, Kohler HP, Dornhofer T, *et al.* Accuracy of D – dimer/fibrinogen ratio to predict pulmonary embolism; a prospective diagnostic study [J]. J Thromb Haemost, 2003, 1 (4): 708 – 713
- 7 Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases [J]. Radiology, 1983, 148 (3): 839 – 843
- 8 Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Diagnosis of venous thromboembolism; an update [J]. Vase Med, 2010, 15 (5): 399 – 406
- 9 Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis [J]. Lancet, 2012, 379 (9828): 1835 – 1846
- 10 Siragusa S. D – dimer testing: advantages and limitations in emergency medicine for managing acute venous thromboembolism [J]. Intern Emerg Med, 2007, 2 (1): 70 – 71
- 11 Vlieg AVH, Rosendaal FR. High levels of fibrinogen are associated with the risk of deep venous thrombosis mainly in the elderly [J]. J Thromb Haemost, 2003, 1 (12): 2677 – 2678
- 12 Palla A, Pazzagli M, Manganelli D, *et al.* Clinical, anamnestic and coagulation data in patients with suspected or confirmed pulmonary embolism [J]. Respiration, 1994, 61 (2): 93 – 98
- 13 Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, *et al.* Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism; the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE) [J]. Am J Med, 2002, 113 (8): 636 – 642
- 14 Yukizawa Y, Inaba Y, Watanabe S, *et al.* Association between venous thromboembolism and plasma levels of both soluble fibrin and plasminogen – activator inhibitor 1 in 170 patients undergoing total hip arthroplasty [J]. Acta Orthop, 2012, 83 (1): 14 – 21
- 15 Watanabe H, Madoiwa S, Sekiya H, *et al.* Predictive blood coagulation markers for early diagnosis of venous thromboembolism after total knee joint replacement [J]. Thromb Res, 2011, 128 (6): 137 – 143
- 16 Rafee A, Herliker D, Gilbert R, *et al.* D – Dimer in the diagnosis of deep vein thrombosis following total hip and knee replacement; a prospective study [J]. Ann R Coll Surg Engl, 2008, 90 (2): 123 – 126
- 17 Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, *et al.* Value of assessment of pretest probability of deep vein thrombosis in clinical management [J]. Lancet, 1997, 350 (9094): 1795 – 1798

(收稿日期: 2013 – 07 – 17)

(修回日期: 2013 – 07 – 29)

DAPT 对大鼠自体移植静脉桥狭窄的抑制作用

肖永光 毛志福 龚 丹

摘 要 **目的** 观察 DAPT 对大鼠自体移植静脉桥狭窄的抑制作用。**方法** 成年 Wistar 大鼠随机分为实验组、对照组和安慰剂组, 每组 12 只。所有大鼠分离并切取 0.5cm 长颈外静脉, 移植到自体同侧颈总动脉中。分别于术后第 1 天、第 4 天和第 7 天取各组动物各 4 只, 完整取下移植静脉桥, 常规石蜡包埋, 切片行 HE 及 PCNA 和 TUNEL 免疫组化染色, 计算静脉桥中膜增生的厚度和平滑肌细胞 PCNA 和 TUNEL 阳性指数, 并用 Western blot 检测 SM22 和 SM MHC 变化。**结果** 移植后第 7 天实验组静脉桥中膜厚度和 PCNA 阳性指数比对照组和安慰剂组明显较小 ($P < 0.05$), 但实验组凋亡程度明显高于安慰剂组。Western blot 显示静脉桥移植后 SM22 和 SM MHC 表达明显降低, syndecan – 1 表达降低, 但 DAPT 能够促使其表达回复。**结论** DAPT 能够缓解静脉桥狭窄, 并对移植静脉内平滑肌细胞增生有抑制作用。

关键词 静脉桥 DAPT 狭窄

DAPT Inhibits Autogeneic Vein Graft Model in Rats. Xiao Yongguang, Mao Zhifu, Gong Dan. Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To discuss if DAPT inhibits autogeneic vein graft model. **Methods** Thirty – six adult rats used in this study were divided into three groups ($n = 12$ for each group). The autogenous jugular vein of all rats was grafted into the carotid artery by micro-