

D-二聚体水平测定对结缔组织病相关肺动脉高压的诊断意义

崔晓阳 冯春颜 朱彩云 张刘兵 周 卫

摘 要 **目的** 探讨外周血中 D-二聚体水平的变化在结缔组织病相关肺动脉高压的临床诊断中的意义。**方法** 从 465 例结缔组织病 (CTD) 患者中筛选出伴有肺动脉高压 (PAH) 的患者 95 例, 对其临床实验室检查特点及治疗转归进行回顾性分析, 选取同时期未检出肺动脉高压的 CTD 患者 65 例为对照组, 采用免疫比浊法测定两组患者的外周血中 D-二聚体水平, 并比较 D-二聚体水平在结缔组织病患者肺动脉高压中的诊断价值。**结果** 结缔组织病合并的 PAH 的总发生率约为 20.4%。其中系统性红斑狼疮合并肺动脉高压发生率最高, 为 42.1%, 类风湿关节炎次之, 为 24.2%。CTD 合并 PAH 患者外周血中 D-二聚体水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($Z = -3.57, P < 0.05$)。其中系统性红斑狼疮、混合性结缔组织病、系统性硬化症及血管炎病继发 PAH 的患者 D-二聚体的浓度显著高于未继发 PAH 患者 ($P < 0.05$), 而在类风湿关节炎、炎性肌病、干燥综合征及未分化的结缔组织病患者中, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** PAH 与多种 CTD 密切相关, 血清 D-二聚体与结缔组织病患者并发 PAH 密切相关, 但在不同种类 CTD 疾病患者中的临床诊断意义或存在差异。

关键词 D-二聚体 结缔组织病 肺动脉高压

中图分类号 R563

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.06.042

Significance of Detecting the Level of Plasma D-dimer in Patients with Connective Tissue Disease-associated Pulmonary Arterial Hypertension. Cui Xiaoyang, Feng Chunyan, Zhu Caiyun, et al. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of New District Longhua Shenzhen, Guangdong 518109, China

Abstract **Objective** To investigate the significance of plasma D-dimer in patients with connective tissue disease (CTD)-associated pulmonary arterial hypertension (PAH). **Methods** We selected 95 patients with pulmonary hypertension from 465 patients with connective tissue disease. Meanwhile, we selected 65 undetected pulmonary hypertension CTD patients as the control group, all cases with pulmonary arterial hypertension in CTD patients were analyzed retrospectively. The risk factor of PAH was evaluated and the prognostic influence of different treatments and primary diseases was analyzed. The levels of plasma D-dimer were measured by immunoturbidimetry. In addition, we compared the diagnostic value of D-dimer levels in the connective tissue of patients with pulmonary hypertension. **Results** The overall incidence of PAH in connective tissue disease was about 20.4%. In these patients, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis had the highest incidence of PAH (42.1% and 24.2%). The levels of plasma D-dimer in CTD-PAH patients were significantly higher than the control group ($Z = -3.57, P < 0.05$). In addition, the levels of plasma D-dimer in systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, and systemic sclerosis and vasculitis disease associated pulmonary hypertension were significantly higher in patients without PAH ($P < 0.05$). However, in rheumatoid arthritis, inflammatory myopathies, sjogren's syndrome and undifferentiated connective tissue disease associated pulmonary hypertension, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** PAH is closely related to a variety of CTD. The rising levels of plasma D-dimer is associated with disease activity and secondary PAH in connective tissue disease, but it was different in the diagnostic value among different types of CTD diseases.

Key words D-dimer; Connective tissue disease; Pulmonary arterial hypertension

结缔组织病 (connective tissue disease, CTD) 是累及多系统的自身免疫性疾病, 然而其在肺部出现的并发症最为常见, 多以胸外科作为初诊科室, 最常见的并发症有间质性肺炎、肺动脉高压 (pulmonary arte-

rial hypertension, PAH)、肺栓塞、胸膜炎等^[1-3]。其中以 PAH 最为常见和严重, 是影响 CTD 患者预后的重要因素。且大部分 CTD 合并 PAH 的患者症状较轻或者是无症状, 所以往往被忽视, 很难在早期进行诊断和治疗^[4]。本研究通过回顾性分析 CTD-PAH 患者的临床资料, 并探讨血清 D-二聚体在 CTD-PAH 诊断中的意义。

材料与方法

1. 研究对象:选择 2010 年 1 月~2014 年 1 月 5 年笔者医院住院的结缔组织病患者 465 例。按标准诊断继发于以上 CTD 的 PAH 患者 95 例,发生率为 20.4%,其中,男性 15 例,女性 80 例,患者年龄 15~76 岁,平均年龄 36 ± 17 岁,病程 1~22 年,平均病程 8 ± 5 年。从剩余的 CTD 患者中随机选取 75 例作为对照组,CTD-PAH 组与对照组在性别、年龄、病程和有无药物过敏史上差异无统计学意义。

2. 诊断标准:CTD 诊断符合美国风湿病学会(ACR)或相应的国际分类诊断标准。而 PAH 诊断标准及功能分级标准参照欧洲心脏病协会(ESC)2004 年诊断指南。

3. 试剂与方法:采用法国 STAGO 公司生产的 STA 型全自动凝血仪,免疫比浊法测定 D-二聚体,均使用 STAGO 公司原装配套试剂盒和质控品,严格按照仪器使用说明操作。D-二聚体正常参考值为 0~0.30mg/L。根据超声心动图检查结果有无肺高压,将 CTD 患者分为 CTD-PAH 组和对照组。将两组患者的临床表现和辅助检查资料进行比较。

4. 统计学方法:应用 SPSS 15.0 统计软件。计数资料比较采用 Z 检验,计率资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:465 例 CTD 患者中系统性红斑狼疮患者 212 例,类风湿关节炎 112 例,混合型结缔组织病 43 例,炎性肌病 35 例,系统性硬化病 23 例,干燥综合征 15 例,血管炎病 14 例,未分化结缔组织病 1 例。继发 PAH 的患者 95 例,占 20.4%,其中包括系统性红斑狼疮患者 40 例,类风湿关节炎 23 例,炎性肌病 31 例,干燥综合征 15 例,血管炎 5 例,未分化结缔组织病 6 例(表 1)。

表 1 不同 CTD 患者疾病种类分布及继发 PAH 情况分析[$n(\%)$]

疾病种类	CTD ($n=465$)	CTD 继发 PAH($n=95$)	CTD 未继发 PAH($n=370$)
系统性红斑狼疮	212(45.6)	40(42.1)	172(46.5)
类风湿关节炎	112(24.1)	23(24.2)	89(24.1)
混合型结缔组织病	43(9.2)	8(8.4)	35(9.5)
炎性肌病	35(7.5)	4(4.2)	31(8.4)
系统性硬化病	23(4.9)	5(5.3)	18(4.9)
干燥综合征	15(3.2)	4(4.2)	11(3.0)
血管炎病	14(3.0)	5(5.3)	9(2.4)
未分化的结缔组织病	11(2.4)	6(6.3)	5(1.4)

2. 外周血 D-二聚体水平的分析及比较:465 例 CTD 患者血清中 D-二聚体水平为 $1.35 \pm 2.01\text{mg/L}$,其中参照正常 D-二聚体的正常水平,按照其是否

$>0.30\text{mg/L}$,将所有 465 例 CTD 患者为 D-二聚体升高组($>0.30\text{mg/L}$,共 395 例)和 D-二聚体正常组($\leq 0.30\text{mg/L}$,共 70 例)比较显示,D-二聚体升高组系统性红斑狼疮、混合型结缔组织病、系统性硬化症及血管炎的阳性率高于 D-二聚体正常组,而在类风湿关节炎、炎性肌病、干燥综合征及未分化的结缔组织病则略高于 D-二聚体正常组。此外,CTD-PAH 组外周血中 D-二聚体水平为 $1.74 \pm 1.23\text{mg/L}$,CTD 未继发 PAH 组为 $0.87 \pm 0.57\text{mg/L}$,Z 检验显示两组间差异有统计学意义($Z = -3.57, P < 0.05$,表 2)。

表 2 D-二聚体升高组和正常组各种 CTD 疾病发生率比较[$n(\%)$]

疾病种类	D-二聚体正常组 ($n=70$)	D-二聚体异常组 ($n=395$)
系统性红斑狼疮	22(31.4)	190(48.1)
类风湿关节炎	21(30.0)	91(23.0)
混合型结缔组织病	4(5.7)	39(9.9)
炎性肌病	11(15.7)	24(6.1)
系统性硬化病	1(1.4)	22(5.6)
干燥综合征	3(4.3)	12(3.0)
血管炎病	2(2.9)	12(3.0)
未分化的结缔组织病	6(8.6)	5(1.3)

3. 外周血 D-二聚体水平与不同类型 CTD-PAH 的关系:本研究对不同 CTD 种类疾病的 D-二聚体水平进行比较分析,参照 CID 对照组外周血 D-二聚体水平,在系统性红斑狼疮、混合性结缔组织病、系统性硬化症及血管炎病患者中,继发 PAH 的患者 D-二聚体的浓度显著高于未继发 PAH 患者,而在类风湿关节炎、炎性肌病、干燥综合征及未分化的结缔组织病患者中,差异无统计学意义,详见表 3。

讨 论

CTD 是一种自身免疫性疾病的集合,包括系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、干燥综合征、炎性肌病等多种疾病在内^[5]。据报道,在各种 CTD 疾病中,PAH 是最常见的并发症之一。PAH 是一组由多种病因引发的、以肺血管阻力进行性增高为特征的疾病,是导致右心力衰竭和死亡的原因之一。而在 CTD 继发的 PAH 中,主要与肺小动脉的收缩,肺血管阻力增加而形成的“肺雷诺现象”,抑或通过肺小动脉管壁增厚导致管腔狭窄。此外也可因严重肺间质纤维化,导致肺血管床储备减少所致,也可为肺小动脉栓塞所致。CTD-PAH 疾病产生的肺小动脉栓塞使得其中的肺部发生部分梗死,引起 D-二聚体升高。

表 3 不同类型 CTD-PAH 与外周血 D-二聚体水平的关系

疾病种类	D-二聚体浓度		Z	P
	CTD 继发 PAH(<i>n</i> = 95)	CTD 未继发 PAH(<i>n</i> = 370)		
系统性红斑狼疮	1.79 ± 1.19	0.98 ± 0.78	-2.47	<0.05
类风湿关节炎	1.45 ± 1.02	1.13 ± 0.98	-0.11	>0.05
混合型结缔组织病	2.32 ± 1.98	1.03 ± 0.85	-4.32	<0.05
炎性肌病	1.67 ± 1.34	1.55 ± 0.98	-0.09	>0.05
系统性硬化病	0.98 ± 0.46	0.42 ± 0.22	-5.34	<0.05
干燥综合征	1.12 ± 0.67	0.89 ± 0.56	-0.15	>0.05
血管炎病	1.67 ± 1.10	0.78 ± 0.54	-4.78	<0.05
未分化的结缔组织病	0.85 ± 0.78	0.69 ± 0.57	-0.13	>0.05

本研究发现,不同种类 CTD 疾病在继发 PAH 的可能性存在不同,其中系统性红斑狼疮最高,其次为类风湿关节炎,相反的是,干燥综合征和炎性肌病的 PAH 发生率最低,这与文献报道基本一致,但本研究中报道的系统性红斑狼疮出现 PAH 的概率较国外报道低,这可能与无症状或症状轻微而致检查不完善有关^[6]。不过总体而言可能是与笔者选取的 CTD 患者的疾病种类分布有关。针对不同种类 CTD 疾病的 D-二聚体浓度水平笔者分析发现,D-二聚体升高患者系统性红斑狼疮、混合型结缔组织病、系统性硬化症及血管炎的阳性率高于 D-二聚体正常患者,而在类风湿关节炎、炎性肌病、干燥综合征及未分化的结缔组织病则略高于 D-二聚体正常患者,这表明在系统性红斑狼疮、混合型结缔组织病、系统性硬化症及血管炎疾病中 D-二聚体升高的可能性要高于其他种类的 CTD 疾病,这也与国内相关文献报道较为一致^[7]。这主要是因为系统性红斑狼疮、混合型结缔组织病、系统性硬化症及血管炎疾病对凝血及纤溶系统激活严重,导致其 D-二聚体的升高更多。

此外,笔者以 CTD 未继发 PAH 为对照,研究发现 CTD-PAH 组外周血中 D-二聚体浓度显著高于对照组,这表明外周血中 D-二聚体或可成为临床检测 CTD 继发 PAH 的指标之一,D-二聚体或可成为监测 CTD 患者继发 PAH 的生物学指标之一,这主要是因为 CTD 疾病激发 PAH 可导致体内凝血系统及纤溶系统的激活,从而造成 D-二聚体水平升高,而且这种升高或与 CTD 并发的 PAH 的疾病严重程度及缓解情况密切相关^[8]。然而本研究中还发现,在不同类型的 CTD 患者中,血清 D-二聚体在继发 PAH 与否则也存在差异,在系统性红斑狼疮、混合性结缔组织病、系统性硬化症及血管炎病患者中,继发 PAH 的患者 D-二聚体的浓度显著高于未继发 PAH 患者,而在类风湿关节炎、炎性肌病、干燥综合征及未分

化的结缔组织病患者中,差异无统计学意义。这主要是因为系统性红斑狼疮、混合型结缔组织病、系统性硬化症及血管炎疾病并发 PAH 对凝血及纤溶系统激活严重,患者体内或存在高凝,导致其 D-二聚体的升高更多。而相反在类风湿关节炎、炎性肌病、干燥综合征及未分化的结缔组织病患者继发 PAH 患者中或存在以原发性纤溶系统,而导致 D-二聚体浓度不高甚至降低。

综上所述,笔者研究发现 D-二聚体检测或可成为监测 CTD 患者继发 PAH 的一种较好的生物学标志物,并且在不同种类 CTD 疾病患者中,此生物学标志物的临床诊断意义或存在差异,具体诊断价值需要进一步扩大样本量进行深入研究。

参考文献

- 王浩. 结缔组织病相关肺动脉高压的诊治进展[J]. 医学综述, 2012, 18(11): 1686-1689
- 温海艳, 姜莉. 结缔组织病相关性间质性肺疾病及肺动脉高压的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(10): 781-785
- 张缪佳. 加强对结缔组织病相关肺动脉高压的预后评估[J]. 中华风湿病学杂志, 2012, 16(8): 505-507
- 袁双龙, 巩路, 周蕾, 等. 三种常见结缔组织病患者血浆纤维蛋白原、D-二聚体水平变化的临床意义[J]. 吉林医学, 2011, 32(33): 7016-7017
- 余巍巍, 王昌明, 曾锦荣, 等. 结缔组织病伴发 56 例肺动脉高压的临床分析[J]. 重庆医学, 2011, 40(7): 638-640
- 李杰, 刘双, 杨京华, 等. 结缔组织病相关性肺动脉高压 59 例临床分析[J]. 心脑血管病杂志, 2013, 32(2): 179-182
- Rajaram S, SwiR AJ, Capener D, *et al.* Comparison of the diagnostic utility of cardiac magnetic resonance imaging, computed tomography, and echocardiography in assessment of suspected pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue disease[J]. J Rheumatol, 2012, 39(6): 1265-1274
- 赵金霞, 孙琳, 张霞, 等. 血 D-二聚体检测在类风湿关节炎中的临床意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(3): 168-171

(收稿日期: 2014-11-02)

(修回日期: 2014-11-24)