

年龄校正 D - 二聚体在肺栓塞诊断的价值

王升玲 孔英君

摘要 目的 研究随年龄校正的 D - 二聚体临界值在肺栓塞的诊断价值。**方法** 螺旋 CT 肺动脉造影作为诊断急性肺栓塞的金标准,采用酶联免疫吸附法检测疑似肺栓塞患者血浆 D - 二聚体浓度,分别计算随年龄校正的 D - 二聚体临界值组和传统临界值组的敏感度、特异性、准确性、阴性预测值和阳性预测值。**结果** 传统 D - 二聚体临界值组敏感度为 93.75%,漏诊率为 6.25%,特异性为 50.36%,误诊率为 49.64%,准确性为 57.31%,阳性预测值 26.50%,阴性预测值 97.68%,Youden 指数为 0.44,年龄校正组相对应的分别是 93.75%、6.25%、60.14%、39.86%、78.04%、30.99%、98.05%、0.54。**结论** 两组临界值的敏感度相同,但是年龄校正 D - 二聚体临界值的特异性、阴性预测值和准确性明显增加,两者之间 Youden 指数差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

关键词 肺栓塞 D - 二聚体 年龄校正

中图分类号 R563.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.08.039

Diagnostic Value of Age - adjusted D - dimer in Pulmonary Thromboembolism. Wang Shengling, Kong Yingjun. The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang 150001, China

Abstract Objective To study the diagnostic value of age - adjusted D - dimer combined with clinical probability in patients with pulmonary embolism. **Methods** Spiral CT pulmonary angiography for the diagnosis of acute pulmonary embolism is regarded as gold standard. The quantitative enzyme - linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect plasma D - dimer concentration in the suspected pulmonary embolism patients. Then we calculated separately sensitivity, specificity, accuracy, negative predictive value and positive predictive value of age - adjusted D - dimer cut - off group and traditional cut - off group. **Results** The group of traditional D - dimer critical sensitivity was 93.75%, misdiagnosis rate was 6.25%, specificity of 50.36%. The rate of misdiagnosis was 49.64%, the accuracy was 57.31%, the positive predictive value was 26.5%, the negative predictive value was 97.68% and Youden index was 0.44. For another group, and the corresponding respectively was 93.75%, 6.25%, 60.14%, 39.86%, 78.04%, 30.99%, 98.5% and 0.54, respectively. **Conclusion** The sensitivity of the two groups was the same. But the specificity, negative predictive value and the accuracy of the age - adjusted D - dimer were significantly increased, and there were significant differences between the two groups, with $P < 0.01$.

Key words Pulmonary embolism; D - dimer; Age - adjusted

肺栓塞 (pulmonary embolism, PE) 是由于栓子阻塞肺动脉或其分支而引起心肺功能障碍的一组疾病,其临床表现多样,缺乏特异性,极易引起漏诊和误诊^[1,2]。近年来国内 APE 的诊断例数迅速增加,60 多家大型医院统计资料分析显示,住院患者中肺血栓栓塞 (PTE) 的比例从 1997 年的 0.026% 上升到 0.145%^[3]。但是肺栓塞的诊断却存在很大困难,血浆 D - 二聚体浓度在 APE 的早期诊断中具有重要价值。该指标敏感度高,特异性低,随着年龄的增长,D - 二聚体浓度亦随之增高,因此特异性亦随之降低。如何在增加漏诊率的情况下,适当增加 D - 二聚体临界值以提高其特异性成为许多研究者研究的课题。

国外研究者提出在年龄 > 50 岁的患者中,采用患者年龄 (岁) $\times 10$ ($\mu\text{g/L}$) 的 D - 二聚体临界标准^[4]。该标准的研究人群是欧洲人群,是否适合国内人群目前这方面研究甚少。

对象与方法

1. 研究对象:收集哈尔滨医科大学附属第一医院 2013 年 1 月 ~ 2016 年 1 月期间所有因疑似肺栓塞住院的患者 998 例。(1) 入选标准:①临床首次发病、症状出现在 15 天之内;②患者年龄 > 50 岁。(2) 排除标准:①慢性肺血栓栓塞或已确诊为肺栓塞正在接受抗凝或溶栓治疗者;②患者年龄 ≤ 50 岁;③合并肿瘤、外伤、心肌梗死及感染者;④图像资料和临床资料不全者。(3) 诊断标准:参照 2010 年中华医学会呼吸病学分会《急性肺血栓栓塞症诊断治疗专家共识》^[5]。所有患者均接受 CT 肺血管造影 (CTPA) 确

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院

通讯作者:孔英君,电子邮箱:kjtoday@sina.com

诊。

2. 方法：所有入选病例均进行 CTPA 检查和酶联免疫吸附法测定 D - 二聚体浓度,以 CTPA 作为确诊肺栓塞的诊断标准,随年龄校正的 D - 二聚体临界值即患者年龄(岁) × 10(μg/L)作为新的标准。计算随年龄校正的 D 二聚体临界值组和传统临界值组的敏感度、特异性、准确性、阴性预测值和阳性预测值。

3. 统计学方法：采用 SPSS 17.0 统计软件包对数据进行处理分析,所有计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用敏感度、特异性和 Youden 指数评价两种方法的真实性,用 Z 检验比较两者 Youden 指数的差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床资料:在 998 例疑似 PTE 患者中,以 CTPA 作为诊断标准,确诊 PTE 160 例,其中男性 88 例,女性 72 例,患者平均年龄 65.0 ± 10.1 岁,平均 D - 二聚体浓度为 $3109.5 \pm 2334.8 \mu\text{g/L}$ 。非 PTE 838 例,其中男性 502 例,女性 336 例,患者平均年龄 67.6 ± 10.1 岁,平均 D - 二聚体浓度为 $1405.0 \pm 2003.0 \mu\text{g/L}$ 。

2. 传统 D - 二聚体临界值结果:按传统 D - 二聚体诊断结果,阳性 566 例,阴性 432 例,其中真阳性 150 例,假阳性 416 例,真阴性 422 例,假阴性 10 例。由此计算敏感度为 93.75%,漏诊率为 6.25%,特异性为 50.36%,误诊率为 49.64%,准确性为 57.31%,阳性预测值 26.50%,阴性预测值 97.68%,Youden 指数为 0.44。

3. 年龄校正 D - 二聚体临界值结果:按年龄校正 D - 二聚体诊断结果,阳性 559 例,阴性 459 例,其中真阳性 150 例,假阳性 389 例,真阴性 449 例,假阴性 10 例。由此计算敏感度为 93.75%,漏诊率为 6.25%,特异性为 60.14%,误诊率为 39.86%,准确性为 78.04%,阳性预测值 30.99%,阴性预测值 98.05%,Youden 指数为 0.54。

4. 两组 D - 二聚体临界值结果比较:两者之间敏感度、特异性、准确性、阳性预测值和阴性预测值对比结果如下(表 1),年龄校正 D - 二聚体较传统临界值特异性和准确性明显增加,两组之间的 Youden 指数有显著性差异($Z = 4.3824, P < 0.01$)。

讨 论

凝血过程中,纤维蛋白原在凝血酶作用下,释放出两个 A 肽和 B 肽链而形成单体,在因子 XII 作用下纤维蛋白单体上的 γ - 谷氨酰基与另一个纤维蛋白

表 1 两组指标比较

指标	临界值组	
	传统 D - 二聚体	年龄校正 D - 二聚体
敏感度(%)	93.75	93.75
特异性(%)	50.36	60.14
准确性(%)	57.31	78.04
阳性预测值(%)	26.50	30.99
阴性预测值(%)	97.68	98.05
Youden 指数	0.44	0.54

单体上的 ϵ - 赖氨酰基形成共价键成为稳定的交联纤维蛋白。交联纤维蛋白在纤溶酶作用下可形成 DD、DD/E、YD/YD、YY/DD 等复合物,若进一步降解,则形成更小的碎片即纤维蛋白(原)降解产物(FDP)。这些产物和碎片的主要成分是 D - 二聚体,因此 D - 二聚体升高反映了体内凝血和纤维系统的激活亢进,可以作为血栓前状态和血栓形成的标志物之一^[5,6]。在血栓性疾病中,如静脉血栓形成、肺栓塞、脑梗死、心肌梗死、DIC 等,均有血浆 D - 二聚体浓度升高^[7]。

肺栓塞时血浆 D - 二聚体升高,敏感度高达 92% ~ 100%,阴性预测值高,但是特异性低,阳性预测值低^[8]。在急诊科,如果疑似肺栓塞的患者 D - 二聚体阴性,结合临床可能性评分,30% 的患者不需要做其他检查就可以排除 PE^[9,10]。研究结果显示,根据 D - 二聚体阴性结果没有给予肺栓塞治疗的患者 3 个月发生血栓的概率 $< 1\%$ ^[10]。2005 年 Anderson 等^[11]在一项前瞻性多中心队列研究中认为 D 二聚体阴性联合 Wells 评分低度可能性可以安全地排除 PE 而无需下一步检查和抗凝治疗。同年 Kamphuisen 等^[12]研究显示,对各年龄门诊患者 D 二聚体阴性联合低度可能性可安全有效地排除 PE,但对于 > 75 岁住院病人其安全性下降。D - 二聚体在肺栓塞的排除应用价值极其重要,指导医生下一步的临床决策。

在怀疑肺栓塞患者中,患者年龄越大,D - 二聚体的特异性越低^[13]。目前证据表明,在老年患者中引入年龄校正后的 D - 二聚体临界值会提高 D - 二聚体的特异性^[2,13~15]。在最近的 1 项荟萃分析中显示,在 > 50 岁疑似肺栓塞患者中年龄校正后的 D - 二聚体临界值特异性提高了 34% ~ 46%,同时保持 97% 以上的敏感度^[10]。1 项纳入 3346 例、多中心、前瞻性的研究评价了年龄校正后的 D - 二聚体临界值在临床中的应用价值,年龄校正后的 D - 二聚体结合临床可能性评分显著增加了排除肺栓塞的能力^[16]。

本研究结果显示,年龄校正后 D - 二聚体临界值

显著提高了在年龄 > 50 岁患者的特异性, 特异性增加了 9.78%, 同时没有降低敏感度, Youden 指数比较证实了两者的差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。特异性的提高可以减少患者一些不必要的检查, 降低住院日期和住院费用。这表明年龄校正 D - 二聚体临界值标准在国人疑似肺栓塞确诊过程中同样适用。

参考文献

- Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, *et al.* Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry) [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(6): 700 - 706
- 赵梦华, 石建平, 张学强. 急性肺栓塞临床研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2012, 41(6): 179 - 181
- 陈灏珠, 钟南山, 陆再影. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 99 - 106
- Rezaie SR, Swaminathan A, Chan T, *et al.* Global emergency medicine journal club: a social media discussion about the Age - Adjusted D - Dimer Cutoff Levels To Rule Out Pulmonary Embolism Trial [J]. Ann Emerg Med, 2015, 65(5): 604 - 613
- 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺血栓栓塞症诊断治疗专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2010, 49(1): 75 - 81
- 张金彪, 代荣琴. D - 二聚体检测的研究进展及其临床价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(9): 1152 - 1153
- 董怀平, 李庆敏. D - 二聚体检测的研究进展 [J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(12): 1134 - 1135
- Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [J]. Eur Heart J, 2014, 35(45): 3033 - 3080
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, *et al.* Excluding pulmonary em-

bolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D - dimer [J]. Ann Intern Med, 2001, 135(2): 98 - 107

- Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, *et al.* Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D - dimer cut - off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and Meta - analysis [J]. BMJ, 2013, 346: f2492
- Anderson DR, Kovacs MJ, Dennie C, *et al.* Use of spiral computed tomography contrast angiography and ultrasonography to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department [J]. J Emerg Med, 2005, 29(4): 399 - 404
- Sohne M, Kamphuisen PW, van Mierlo PJ, *et al.* Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D - dimer test to rule out pulmonary embolism in elderly in - and outpatients [J]. Thromb Haemost, 2005, 94(1): 206 - 210
- Righini M, Goehring C, Bounameaux H, *et al.* Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism [J]. Am J Med, 2000, 109(5): 357 - 361
- Flores J, Garcia de Tena J, Galipienzo J, *et al.* Clinical usefulness and safety of an age - adjusted D - dimer cutoff levels to exclude pulmonary embolism: a retrospective analysis [J]. Intern Emerg Med, 2015, 9(7): 1123 - 1134
- Penaloza A, Roy PM, Kline J, *et al.* Performance of age - adjusted D - dimer cut - off to rule out pulmonary embolism [J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(7): 1291 - 1296
- Righini M, Van Es J, den Exter PL, *et al.* Age - adjusted D - dimer cut off levels to rule out pulmonary embolism: the Adjust - PE study [J]. JAMA, 2014, 311(11): 1117 - 1124

(收稿日期: 2016 - 01 - 25)

(修回日期: 2016 - 01 - 26)

(上接第 144 页)

- Kalimutho M, Di Cecilia S, Del Vecchio Blanco G, *et al.* Epigenetically silenced miR - 34b/c as a novel faecal - based screening marker for colorectal cancer [J]. Br J Cancer, 2011, 104: 1770 - 1778
- Hibi K, Goto T, Shirahata A, *et al.* Detection of TFPI2 methylation in the serum of colorectal cancer patients. Cancer Lett, 2011, 311: 96 - 100
- Mori Y, Oлару AV, Cheng Y, *et al.* Novel candidate colorectal cancer biomarkers identified by methylation microarray - based scanning [J]. Endocr Relat Cancer, 2011, 18: 465 - 478
- Ahlquist DA, Taylor WR, Mahoney DW, *et al.* The stool DNA test is more accurate than the plasma septin 9 tests in detecting colorectal neoplasia [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10: 272 - 277
- Ding C, Li X, Ge Y, *et al.* Fluorescence detection of telomerase activity in cancer cells based on isothermal circular strand displacement polymerization reaction [J]. Anal Chem, 2010, 82: 2850 - 2855
- Tanzer M, Balluff B, Distler J, *et al.* Performance of epigenetic markers SEPT9 and ALX4 in plasma for detection of colorectal precancerous lesions [J]. PLoS One, 2010, 5: e9061
- Coppede F. Epigenetic biomarkers of colorectal cancer: Focus on DNA methylation [J]. Cancer Lett, 2014, 342(2): 238 - 247
- Ashktorab H, Brim H. DNA methylation and colorectal cancer [J]. Curr Colorectal Cancer Rep, 2014, 10(4): 425 - 430

- Kostin PA, Zakharchevskaia NB, Generozov EV, *et al.* Hypermethylation of the CDH1, SEPT9, HMTF and ALX4 genes and their diagnostic significance in colorectal cancer [J]. Vopr Onkol, 2010, 56(2): 162 - 168
- Toth K, Wasserkort R, Sipos F, *et al.* Detection of methylated septin 9 in tissue and plasma of colorectal patients with neoplasia and the relationship to the amount of circulating cell - free DNA [J]. PLoS One, 2014, 9(12): e115415
- Kang Q, Jin P, Yang L, *et al.* Significance of Septin 9 gene methylation detection of plasma circulation DNA in colorectal cancer screening [J]. Zhonghua Yixue Zazhi, 2014, 94(48): 3839 - 3841
- Tanzer M, Balluff B, Distler J, *et al.* Performance of epigenetic markers SEPT9 and ALX4 in plasma for detection of colorectal precancerous lesions [J]. PLoS One, 2010, 5(2): e9061
- Olkhov - Mitsel E, Zdravic D, Kron K, *et al.* Novel multiplex MethyLight protocol for detection of DNA methylation in patient tissues and bodily fluids [J]. Sci Rep, 2014, 4: 4432
- Jemal A, Bray F, Center MM, *et al.* Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69 - 90

(收稿日期: 2016 - 01 - 26)

(修回日期: 2016 - 02 - 17)