

## 两种试剂 D-二聚体检测值 与纤维蛋白降解产物值的相关性研究\*

刘 莎, 江咏梅, 张 鸽, 崔亚利 (四川大学华西第二医院, 成都 610041)

**摘要:**目的 通过研究两种不同试剂 D-二聚体(D-DIMER)检测值与纤维蛋白降解产物(fibrin degradation products, FDP)的相关性, 分析检测值的吻合度, 评价两种检测试剂的临床实用性。**方法** 采用 Sysmex CA-1500 全自动血凝分析仪检测患者 D-二聚体及 FDP, D-二聚体检测试剂分别为 Siemens Innovance D-DIMER 和 Dade Behring D-Dimer Plus。回顾性研究 762 例临床患者标本 D-二聚体及 FDP 测定结果, 并将测定结果进行等级频数分析及等级相关检验(Spearman 法)。**结果** Siemens Innovance D-DIMER 试剂检测同一患者 D-二聚体值与 FDP 水平呈正相关( $r=0.954, P<0.01$ ), 优于 Siemens DD Plus 试剂( $r=0.885, P<0.01$ ), 且这种相关性随 D-二聚体含量的升高而升高, 当 D-二聚体 $>5$  mg/L FEU 时, 相关性达到最佳( $P<0.01$ )。Innovance D-DIMER 试剂组 FDP 阳性率(约为 65.76%)相对于 DD Plus 试剂组(91.48%)偏低, 提示 Innovance D-DIMER 试剂组 D-二聚体能够在 FDP 升高之前出现反应, 具有更高的灵敏度。**结论** 使用 Siemens Innovance D-DIMER 试剂检测 D-二聚体并结合 FDP 值可以为临床提供更加确切的疾病诊治信息。

**关键词:** D-二聚体; 纤维蛋白降解产物 P; Siemens D-Dimer Plus 试剂; Innovance D-DIMER 试剂

**中图分类号:** R446.62 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2015)01-108-03

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.01.030

### Study of the Correlation of Testing Results by Two Different D-dimer Reagents with Fibrin Degradation Products Result Values

LIU Sha, JIANG Yong-mei, ZHANG Ge, CUI Ya-li

(West China Second Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**Abstract:** **Objective** To evaluate the clinical practicality of two different D-dimer assays by studying the correlation of the testing results by two different D-dimer reagents with fibrin degradation products (FDP) result values and analyzing the Clinical alignment. **Methods** A representative cross-sectional study of 762 clinical patients' plasma specimens were taken to measure the results of D-dimer and FDP by using Sysmex CA-1500 automated coagulation analyzer, D-DIMER detection reagent respectively Siemens Innovance D-DIMER and Dade Behring D-DIMER Plus reagents. Then rating frequency analysis and Spearman correlation test were applied to analyze the correlation of measurement results. **Results** Overall, to the same patient, the correlation of D-dimer tested by Siemens Innovance D-DIMER Reagent with FDP level was significant positive ( $r = 0.954, P<0.01$ ), better than that tested by Siemens DD Plus Reagent ( $r=0.885, P<0.01$ ); and this correlation had an increasing trend when D-dimer level raised. When D-dimer level  $> 5$  mg/L FEU, the correlation was the best ( $P<0.01$ ). And by calculating the amount of positive FDP ( $FDP>5 \mu\text{g/ml}$ ) and FDP positive rate in both different cases when D-dimer results was also positive, FDP positive rate in Innovance D-DIMER Reagent group (about 65.76%) was lower than DD Plus Reagent group, it indicated that D-dimer results tested by Innovance D-DIMER Reagent could raise before FDP reacted, so D-dimer had a higher sensitivity than FDP. **Conclusion** It can provide a more precise clinical diagnosis and treatment information when using Siemens Innovance D-DIMER Reagent to detect D-dimer values and combined FDP values at the same time.

**Keywords:** D-dimer; FDP; Siemens D-Dimer Plus Reagent; Innovance D-DIMER Reagent

D-二聚体在深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonarembolism, PE)的排除, 弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)的诊断及溶栓治疗监测等方面具有良好的应用价值<sup>[1]</sup>, 目前, 商品化的检测试剂盒包含 Siemens D-Dimer Plus, Innovance D-DIMER Kit 等。本研究拟回顾性收集临床样本, 结合相关的临床资料, 通过研究两种试剂 D-二聚体检测值

与纤维蛋白降解产物(FDP)值的相关关系, 以 FDP 作为标准, 探索两种试剂与 FDP 的相关性, 评价其临床实用价值。

#### 1 材料和方法

1.1 研究对象 收集 2012 年 6 月~12 月期间在四川大学华西第二医院就诊患者 3 ml 枸橼酸盐抗凝血, 排除溶血、有血凝块等不合格样本, 进行 D-二聚体与 FDP 的检测, 共 762 例。根据 D-二聚体

\* 作者简介: 刘 莎(1989-), 女, 本科, 检验技师, 研究方向: 血液学, Tel: 15882204057, E-mail: 535277496@qq.com。

通讯作者: 江咏梅, 女, 硕士生导师, 主任技师, Tel: 13880516677, E-mail: serain33@163.com。

检测试剂盒的不同分为 D-Dimer Plus 试剂组 373 例和 Innovance D-DIMER 试剂组 389 例。

1.2 试剂和仪器 仪器为 Sysmex CA-1500 全自动血凝分析仪, D-二聚体检测试剂有 Dade Behring D-Dimer Plus 及 Siemens 生产的 Innovance D-DIMER Kit, FDP 测定试剂为日本 SEKISUI MEDICAL 公司 Nanopia P-FDP 检测试剂盒。

1.3 方法 按标准操作程序, 用 Sysmex CA-1500 全自动血凝分析仪分别对所收集患者样本进行 D-二聚体、FDP 测定。比较两种 D-二聚体测得值与 FDP 的相关性及 FDP 的阳性率, 评价两种 D-二聚体检测试剂的临床实用价值。

1.4 统计学分析 采用 SPSS17.0 统计软件, 对所得数据进行等级频数分析、等级相关检验 (Spearman 法),  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

表 1 两种 D-二聚体检测值与 FDP 的相关性 (Spearman 法) 及其 FDP 的阳性率

试剂类型	D-二聚体含量	<i>n</i>	相关系数 <i>r</i>	<i>P</i> 值	FDP 阳性数	FDP 阳性率 (%)
Innovance D-DIME 试剂组 (D-二聚体单 mg/L FEU)	>0.55	330	0.178	0.177	217	65.76
	0.55~2	107	0.648	<0.01	12	11.21
	2~5	100	0.674	<0.01	82	82.00
	>5	123	0.819	<0.01	123	100.00
	>246	204	0.536	<0.01	223	91.48
D-Dimer Plus 试剂组 (D-二聚体单位 $\mu\text{g/L DDU}$ )	246~500	61	0.201	0.081	76	80.26
	500~1 200	68	0.808	<0.01	70	97.14
	>1 200	75	0.702	<0.01	77	97.40

若  $\text{FDP} > 5 \mu\text{g/ml}$ , 则视为 FDP 阳性。本研究在分层分析的基础上, 还计算了不同浓度 D-二聚体条件下 FDP 的阳性率 (见表 1)。由表 1 可见, D-Dimer Plus 试剂组 FDP 阳性率整体较高 (可达 91.48%), 提示 D-二聚体往往与 FDP 同时升高。而 Innovance D-DIMER 试剂组 FDP 阳性率相对偏低 (约为 65.76%), 提示 D-二聚体可能在 FDP 升高之前出现反应。提示, 若以 FDP 作为参照物, 相较于 DD Plus 试剂, Innovance D-DIMER 试剂检测的 D-二聚体值对临床诊断具有更高的灵敏度。

### 3 讨论

3.1 理论依据 D-二聚体 (D-Dimer, DDI) 是交联纤维蛋白 (Fb) 在纤溶酶的作用下水解产生的特异性降解产物碎片<sup>[2]</sup>, 是反映机体高凝状态和继发纤溶亢进的良好标志物。FDP 是纤维蛋白/纤维蛋白原在纤溶酶的作用下所产生的各种降解产物的总称, 包括 D-二聚体和其他片段, 在原发性及继发性纤溶亢进时其含量均可增高。D-二聚体和 FDP 作为纤溶系统的分子标志物<sup>[3]</sup>, 是诊断出血性疾病的重要辅助手段。因此, 理论上 D-二聚体与 FDP 应成一定的正相关关系, 这点在 Nagaoka 等<sup>[4]</sup>的

## 2 结果

2.1 两种不同试剂 D-二聚体检测值与 FDP 的相关性 (Spearman 法)  $P < 0.01$  时, Innovance D-DIMER 试剂组 D-二聚体检测值与 FDP 的相关系数  $r = 0.954$ , D-Dimer Plus 试剂组 D-二聚体测得值与 FDP 的相关系数  $r = 0.885$ , 均提示差异有统计学意义, Innovance D-DIMER 试剂组 D-二聚体检测值与 FDP 的相关性更佳。

为进一步分析 D-二聚体与 FDP 的关系, 根据 D-二聚体含量, 对两试剂组进行分层 (分层方法见表 1)。如表 1 所示, 在  $P < 0.05$  下, Innovance D-DIME 试剂组 D-二聚体与 FDP 的相关系数随 D-二聚体含量的增高而增高, 当 D-二聚体  $> 5 \text{ mg/L FEU}$  时与 FDP 相关性最好。

### 2.2 不同浓度 D-二聚体条件下 FDP 的阳性率

研究中也得到验证 ( $r = 0.883$ ,  $P < 0.01$ )。

3.2 两种 D-二聚体试剂测定的区别 由于 D-二聚体片段的异源性, D-二聚体检测试剂中的抗 D-二聚体单克隆抗体针对的是不同分子量的纤维蛋白降解片段制备的, 本次研究中, D-Dimer Plus 试剂测定的是 DD, DY, YY 片段, 报告单位为 D-二聚体单位 ( $\mu\text{g/L DDU}$ ); Innovance D-DIMER 试剂选用新的 8D3 单克隆抗体位点, 可以检测 XD, XY, DXD, YXD, XX, YXY, XXD 片段, 报告单位为纤维蛋白原等量单位 ( $\text{mg/L FEU}$ )。由此可见, Innovance D-DIMER 试剂测定的 D-二聚体片段较 Siemens D-Dimer Plus 试剂检测的 D-二聚体片段更多, 因此, 预期 D-二聚体阳性检出率应该更高, 与 FDP 的相关性更高。

3.3 D-二聚体与 FDP 的结果分析 本研究结果显示, 总体上, 两种不同试剂的 D-二聚体检测值均与 FDP 值呈显著的正相关关系, 但 Innovance D-DIMER 试剂组 D-二聚体与 FDP 的相关性更高, 这可能是由于 Innovance D-DIMER 试剂组检测的 D-二聚体片段比 D-Dimer Plus 试剂组多, 提高了 D-二聚体检测的灵敏度。

分层分析结果显示, 随 D-二聚体含量的增高,

D-二聚体与 FDP 的相关性越好,当 D-二聚体 $>5$  mg/L FEU 时,D-二聚体与 FDP 的相关性最好,但是在 D-二聚体值 $<5$  mg/L FEU 时,D-二聚体与 FDP 的相关性则相对不佳,存在 D-二聚体明显上升而 FDP 上升不显著甚至正常的情况。另外,通过纵向比较,FDP 的阳性率基本随 D-二聚体含量的升高而升高,当 D-二聚体 $>5$  mg/L FEU 时,FDP 的阳性率可达 100%,但是在 D-二聚体结果落于 0.55~2 mg/L FEU 之间时,FDP 的阳性率反而较低,仅为 11.21%,与钟晓明等<sup>[5]</sup>的研究结果基本相符。分析这两种情况出现的原因,可能是:①基于某些技术上的限制,使 FDP 的检出率不足,而 D-二聚体检测的灵敏度则较高<sup>[6]</sup>所致;② 0.55~2 mg/L FEU 是否属于 D-二聚体检测的“灰区”,是否可能存在 D-二聚体结果假阳性的情况等还需要进一步探讨。

综上所述,与 Siemens DD Plus 试剂相比,使用 Siemens Innovance D-DIMER 试剂检测 D-二聚体值与 FDP 的相关性更为显著,灵敏度更高,能在疾病早期出现提示,对临床具有更好的指导价值。D-二聚体与 FDP 的联合检测在血栓性疾病、恶性肿瘤等的筛查与疗效监测中起重要作用<sup>[7]</sup>,选择合适的时机动态观察,可极大程度地了解病情的发展<sup>[8]</sup>,为有效干预提供依据<sup>[9]</sup>。若将 D-二聚体与 FDP 两者结合,可提高检查的特异度和灵敏度<sup>[10]</sup>,同时,D-二聚体与 FDP 的检测在检验科简便、快速、无创<sup>[11]</sup>、自动化易于操作等特点,值得推广使用。

#### 参考文献:

- [1] Wells PS. Pulmonary embolism: a clinician's perspective[J]. Semin Nucl Med, 2008, 38(6): 404-411.
- [2] Vall der Bom JG, Bots ML, Haverkate F, et al. Activation products of the haemostatic system in coronary, cerebrovascular and peripheral arterial disease[J]. Thromb Haemost, 2001, 85(2): 234-239.
- [3] 董芍芍, 章圣泽, 叶玲丽. 维持性血液透析患者凝血因子Ⅺ活性及 D-二聚体的变化研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(11): 1208-1210.
- [4] Dong SS, Zhang SZ, Ye LL. Changes in activity of plasma Coagulation Factor Ⅺ and D-dimer in maintenance hemodialysis[J]. Chinese General Practice, 2011, 14(11): 1208-1210.
- [5] Nagaoka K, Sadamatsu K, Yamawaki T, et al. Fibrinogen/fibrin degradation products in acute aortic dissection[J]. Internal Medicine, 2010, 49(18): 1943-1947.
- [6] 钟晓明. D-二聚体和 FDP 测定在血栓性疾病方面的应用[J]. 按摩与康复医学, 2012, 3(8): 46-47.
- [7] Zhong XM. D-dimer and FDP measurement applications in thrombotic diseases[J]. Chinese Manipulation and Rehabilitation Medicine, 2012, 3(8): 46-47.
- [8] Ay C, Pabinger I. Tests predictive of thrombosis in cancer[J]. Thromb Res, 2010, 125(suppl 2): s12-s15.
- [9] 周立红, 刘泽霖. D-二聚体检测临床研究的近况[J]. 血栓与止血学, 2002, 8(3): 121-122.
- [10] Zhou LH, Liu ZL. Recent clinical studies of D-dimer testing[J]. Chinese Journal Thrombosis and Hemostasis, 2002, 8(3): 121-122.
- [11] Gambhir RP. Another nail in the coffin for role of D-dimer in diagnosis of postoperative deep vein thrombosis[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2009, 91(4): 355.
- [12] 詹前美. D-二聚体、FDP 检测的临床意义[J]. 中国厂矿医学, 2006, 19(4): 362.
- [13] Zhan QM. The clinical significance of D-dimer and FDP detection[J]. Chinese Medicine of Factory and Mine, 2006, 19(4): 362.
- [14] 门剑龙, 任静. D-二聚体临床应用及标准化分析进展[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(8): 793-796.
- [15] Men JL, Ren J. The progress of D-dimer clinical application and standardized analysis[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2010, 33(8): 793-796.
- [16] Mauriello A, Sangiorgi G, Palmieri G, et al. Hyperfibrinogenemia is associated with specific histocytological composition and complications of atherosclerotic carotid plaques in patients affected by transient ischemic attacks[J]. Circulation, 2000, 101(7): 744-750.

收稿日期: 2014-09-23

修回日期: 2014-10-02

(上接 107 页) fluctuation and downregulation of fluconazole-inducible efflux pump gene overexpression[J]. J Med Microbiol, 2014, 63(Pt 7): 956-961.

- [11] Wirsching S, Michel S, Köhler G, et al. Activation of the multiple drug resistance gene MDR1 in fluconazole-resistant, clinical *Candida albicans* strains is caused by mutations in a trans-regulatory factor[J]. Bacteriol, 2000, 182(2): 400-404.
- [12] 徐韞健, 谭皓妍, 李倩璐, 等. 白假丝酵母菌耐吡咯类药物 ERG11 基因分析[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(4): 36-39, 42.
- [13] Xu YJ, Tan HY, Li QJ, et al. Genetic analysis of ERG11 in *Candida albicans* resistance to azole agents[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(4): 36-39, 42.

米热尼沙·热米吐拉, 甄雅惠, 张路漫. 临床分离白色念珠菌的生物膜形成与耐药关系研究[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(3): 134-135.

- [13] Mirenisha · RMTL, Zhen YH, Zhang LM. The resistance and the biofilm formation in *Candida albicans* isolates[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(3): 134-135.

收稿日期: 2014-10-02

修回日期: 2014-11-29