

# 系统性硬化病患者血浆 D-dimer 的临床意义探讨\*

韩放<sup>1</sup>, 胡晓芳<sup>2</sup>, 孟冬娅<sup>2</sup>, 郑伟<sup>2</sup>, 王璐<sup>2</sup>, 万楠<sup>2</sup>

(1. 大连市第二人民医院检验科, 辽宁大连 116011; 2. 沈阳军区总医院检验科, 沈阳 110016)

**摘要:**目的 探讨系统性硬化病(systemic sclerosis, SSc)与血浆 D-dimer 浓度的相关性以及纤溶系统在 SSc 中可能发挥的致病作用机制。方法 收集 2013 年 1 月~2014 年 1 月沈阳军区总医院内分泌科 SSc 患者 32 名和 35 名健康体检人群, 检测血浆 D-dimer 浓度, 采用 *t* 检验和 logistic 回归分析其与对照组、肺动脉高压的相关性。结果 健康组血浆 D-dimer 浓度为  $0.28 \pm 0.04 \mu\text{g/ml}$ , SSc 患者为  $0.31 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$ , 明显高于对照组, 差异有统计学意义( $t=1.997, P=0.008$ ); 而在不同类型的 SSc 患者中, 与限制性患者 D-dimer 浓度( $0.30 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$ )相比, 弥漫性患者( $0.41 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ )明显升高, 差异有统计学意义( $t=2.051, P<0.001$ ); logistic 回归分析发现, 随着血浆 D-dimer 浓度的增高, 病人发生轻度肺动脉高压的风险也升高,  $OR=4.38, 95\%$  置信区间为  $2.59 \sim 8.91, P=0.008$ 。结论 SSc 患者体内升高的血浆 D-dimer 浓度反映了机体潜在的血栓纤溶系统激活, 它有可能最终导致病人发生肺动脉高压与血栓性并发症。

**关键词:** 系统性硬化; D-二聚体; 肺动脉高压

中图分类号: R593.2; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2015)01-132-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.01.039

## Clinical Significance of Plasma D-dimer in Systemic Sclerosis

HAN Fang<sup>1</sup>, HU Xiao-fang<sup>2</sup>, MENG Dong-ya<sup>2</sup>, ZHENG Wei<sup>2</sup>, WANG Lu<sup>2</sup>, WAN Nan<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Dalian Second People's Hospital,

Liaoning Dalian 116011, China; 2. Department of Clinical Laboratory,

General Hospital of Shenyang Military Area Command, Shenyang 110016, China)

**Abstract:** **Objective** To study correlation between systemic sclerosis (SSc) and plasma D-dimer and to reveal the probably rules of the fibrinolytic systems in SSc. **Methods** In 2013 January to 2014 January, collected 32 patients with SSc and 35 with healthy controls to detected level of plasma D-dimer. Logistic and *t* student test were used for statistical analysis for correlation between SSc and pulmonary artery hypertension. **Results** When compared to healthy controls ( $0.28 \pm 0.04 \mu\text{g/ml}$ ), the level of plasma D-dimer were significantly increased in SSc patient ( $0.31 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}, t=1.997, P=0.008$ ). After stratifying SSc patients according to disease subset, whereas patients with diffuse subset displayed substantially increased values ( $0.41 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}, t=2.051, P<0.001$ ). The level of plasma D-dimer was associated with pulmonary artery hypertension ( $OR=4.38, 95\% CI=2.59 \sim 8.91, P=0.008$ ). **Conclusion** Demonstrated that SSc patients with diffuse subset are characterized by increased plasma D-dimer values, reflecting a potential activation of fibrinolytic cascaded, which might finally predispose these patients to thrombotic complications and pulmonary artery hypertension.

**Keywords:** systemic sclerosis; D-dimer; pulmonary artery hypertension

系统性硬化病(SSc)是一种以皮肤及器官纤维硬化,尤其是微血管病变及纤溶状态改变为特征的结缔组织病。微血管痉挛或硬化是引起组织缺血、溃疡甚至坏死的主要原因,同时也会导致内皮细胞功能紊乱甚至出现血栓性并发症<sup>[1]</sup>。但是具体致病机制并不清楚,一些早期的研究发现,SSc 患者可能存在血栓前状态的改变,以及纤溶系统的激活<sup>[2~4]</sup>。以前,由于缺乏能够稳定反映机体纤溶系统状态的标志物,不能及时准确反映体内溶栓系统的异常,从而无法提前判断体内血栓的形成,延误治疗时机。Cerinic 等<sup>[3]</sup>研究提出了在 SSc 患者体内可能存在纤溶系统的损伤,可以通过检测血浆中 D-dimer 含量来提示。D-dimer 是交联纤维蛋白降

解产物,在血栓的早期筛查中起着重要作用,血浆中 D-dimer 含量的增加可以准确的反映体内血栓形成或血栓前状态,可作为体内高凝状态和原发性与继发性纤溶鉴别的可靠指标<sup>[5]</sup>。我们通过比较不同类型 SSc 患者与健康人群之间血浆 D-dimer 含量的差异,探寻纤溶系统在 SSc 中可能的致病机制。

### 1 材料和方法

**1.1 研究对象** 从 2013 年 1 月~2014 年 1 月,沈阳军区总医院内分泌科入院的 SSc 患者 32 例,男性 2 例,女性 30 例,平均年龄  $50 \pm 15$  岁,其中 19 例为局限性,13 例为弥漫性。选择同期入院的 35 例体检健康者作为对照组,男性 3 例,女性 32 例,

\* 作者简介:韩放(1971-),女,硕士学位,副主任技师,研究方向:免疫学检验工作, Tel:13940926897, E-mail:syplay@me.com。

通讯作者:万楠(1978-),男,硕士学位,副主任技师,研究方向:心血管疾病发病风险分析, Tel:13352452082, E-mail:wannan@ymail.com。

平均年龄  $48 \pm 13$  岁。纳入标准:患者均明确诊断为 SSc, 诊断标准为 1980 年美国风湿病学会制定的原则<sup>[6]</sup>。

1.2 试剂和仪器 采用法国 Stago-COMPACT 全自动凝血分析仪, 所有试剂均为仪器配套试剂, 操作方法严格按照使用规定说明。

### 1.3 方法

1.3.1 血浆 D-dimer 检测: 所有入组患者和对照组清晨空腹使用一次性 BD 血凝专用真空采血管采集静脉血 2 ml, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血浆后立即进行 D-dimer 检测。

1.3.2 肺动脉分级标准和方法: 患者超声心动图估测肺动脉收缩压峰值  $\geq 40$  mmHg 则认为患者存在肺动脉高压, 肺动脉高压的严重程度分级如下: 40~50 mmHg 为轻度肺动脉高压, 51~69 mmHg 为中度肺动脉高压,  $\geq 70$  mmHg 为重度肺动脉高压。

1.4 统计学分析 采用 spss18.0 统计软件, D-dimer 含量使用均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 三组间比较采用方差分析, 血浆 D-dimer 浓度与肺动脉高压的相关性采用 logistic 回归分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果 不同患者血浆 D-dimer 浓度检测平均值见表 1。

与健康对照组相比, SSc 患者血浆 D-dimer 浓

度显著增高, 为  $0.31 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$  ( $P = 0.012$ ), 而在不同类型 SSc 患者中, 血浆 D-dimer 浓度也存在差异, 分别为  $0.29 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$  和  $0.41 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$  ( $P < 0.001$ )。血浆 D-dimer 在不同程度高血压患者不存在差异, 见表 2。而 SSc 患者发生轻度肺动脉高压、中度肺动脉高压和重度肺动脉高压的风险均明显增加, 尤其是轻度肺动脉高压,  $A = 4.38$ , 95% 置信区间为 2.59~8.91,  $P = 0.008$ 。

3 讨论 系统性硬化病是一种以微小血管功能和结构异常, 皮肤、内脏纤维化, 免疫系统活化等为特征的全身性疾病, 早期病理特点是血管周围炎症细胞的浸润和诸如毛细血管扩张及其后毛细血管的微血管改变。弥漫性 SSc 患者血浆 D-dimer 浓度明显高于局限性 SSc 患者, 主要由于弥漫性 SSc 疾病进程正处于活动期, 机体纤溶系统被激活, 进入血浆中 D-dimer 含量增加。D-dimer 是纤维蛋白的终末降解产物, 可以直接反映纤维蛋白的降解水平。因此, 它被认为是可以准确反映机体血栓前状态的良好指标<sup>[7]</sup>, 另一方面也是一个可以稳定预测心血管事件的标志物, 在心血管患者中它也可以增加病人发生血栓的风险<sup>[8]</sup>, 这与我们的结果基本一致, 统计分析发现血浆 D-dimer 浓度与不同程度肺动脉高压呈一定的相关性, 在高水平 D-dimer 患者中发生轻度肺动脉高压的风险明显增加。

表 1 血浆 D-dimer 浓度在不同组的比较

分组标准	组别 (n)	D-dimer ( $\mu\text{g/ml}$ )	<i>t</i> 值	P 值
SSc 患者性别	男性 (2)	$0.22 \pm 0.01$	2.042	$< 0.001$
	女性 (30)	$0.43 \pm 0.03$		
分组	健康对照组 (35)	$0.28 \pm 0.04$	1.997	0.008
	系统性硬化病 (32)	$0.31 \pm 0.05$		
SSc 类型	局限性 (19)	$0.29 \pm 0.03$	2.051	$< 0.001$
	弥漫性 (13)	$0.41 \pm 0.06$		
肺动脉高压程度	轻度肺动脉高压 (14)	$0.29 \pm 0.03$	$F = 0.088$	0.061
	中度肺动脉高压 (12)	$0.32 \pm 0.04$		
	重度肺动脉高压 (6)	$0.33 \pm 0.02$		

表 2 不同程度肺动脉高压发病风险分析

不同程度肺动脉高压	A	95% 置信区间	P 值
轻度肺动脉高压	4.38	2.59~8.91	0.008
中度肺动脉高压	2.46	1.47~4.31	0.037
重度肺动脉高压	1.27	1.03~3.77	0.046

SSc 患者一般都伴有内皮细胞功能的损伤, 但具体机制并不清楚, 虽然细胞凋亡以及相关血管生长因子的缺乏都有可能是其原因, 近年的一些研究资料表明血栓纤溶系统的激活在 SSc 致病机制中发挥着重要的作用。在 SSc 患者中, 微血管的损伤

和纤维蛋白的降解被认为是纤溶系统和凝血途径激活的临床特征, 由于自身免疫病患者机体内血管发生损伤, 最终导致纤溶和凝血系统之间平衡被打破, 直至发展为血栓性疾病。目前, 很少有文献报道在 SSc 患者中与血栓性疾病的相关性, 但是我们研究结果发现, 与正常对照相比, SSc 患者血浆 D-dimer 水平出现增高, 而且不同类型的 SSc 患者 D-dimer 浓度也存在差异, 同时发生血栓性疾病的风险也不同, 增高的 D-dimer 浓度反映了潜在的纤溶系统和凝血机制的激活。

(下转 136 页)

- [1] 曹王丽,宋佳希,李芳秋. 单克隆抗体靶向治疗卵巢癌研究进展[J]. 医学研究生学报, 2013, 26(5): 536-540.  
Cao WL, Song JX, Li FQ. Monoclonal antibody-based targeted therapy for ovarian cancer [J]. J Med Postgra, 2013, 26(5): 536-540.
- [2] 王莹,续薇. 血清人附睾分泌蛋白4联合CA125检测对卵巢癌的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(11): 2079-2081.  
Wang Y, Xu W. Clinical diagnosis value of serum human epididymis protein 4 with carbohydrate antigen 125 in ovarian cancer[J]. Chin J Lab Diagn, 2013, 17(11): 2079-2081.
- [3] 武建国. 卵巢癌的生物标志物[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(2): 84-88.  
Wu JG. Biological marker of ovarian cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2012, 30(2): 84-88.
- [4] Zheng H, Gao YN. Serum HE4 as a useful biomarker in discriminating ovarian cancer from benign pelvic disease[J]. Int J Gynecol Cancer, 2012, 22(6): 1000-1005.
- [5] 郑虹,高雨农,高维娇,等. 卵巢上皮癌患者血清中人附睾蛋白4的水平及其与预后的相关性[J]. 中华肿瘤杂志, 2013, 35(6): 445-449.  
Zheng H, Gao YN, Gao WJ, et al. Expression of serum human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer and its correlation with prognosis[J]. Chin J Oncol, 2013, 35(6): 445-449.
- [6] Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors [J]. Biol Reprod, 1991, 45(2): 350-357.
- [7] Lu R, Sun X, Xiao R, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) plays a key role in ovarian cancer cell adhesion and motility [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 419(2): 274-280.
- [8] Bast RC, Feeney M, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma [J]. J Clin Invest, 1981, 68(5): 1331-1337.
- [9] Hogdall EV, Christensen L, Kjaer SK, et al. CA125 expression pattern, prognosis and correlation with serum CA125 in ovarian tumor patients. From The Danish "MALOVA" Ovarian Cancer Study [J]. Gynecol Oncol, 2007, 104(3): 508-515.
- [10] 陈璐,孙敬,陈琛. 人附睾蛋白在卵巢癌诊断中的应用[J]. 医学研究生学报, 2013, 26(8): 836-838.  
Chen L, Sun J, Chen C. Application of human epididymis protein 4 in the diagnosis for ovarian cancer [J]. J Med Postgra, 2013, 26(8): 836-838.
- [11] Holcomb K, Vucetic Z, Miller MC, et al. Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women [J]. Am J Obstet Gynecol, 2011, 205(4): 358, e1-6.
- [12] Li F, Tie R, Chang K, et al. Dose risk for ovarian malignancy algorithm excel human epididymis protein 4 and CA125 in predicting epithelial ovarian cancer: A meta-analysis [J]. BMC cancer, 2012(12): 258.

收稿日期:2014-04-21

修回日期:2014-10-21

(上接 133 页)

尽管很少有研究揭示 SSc 患者血浆 D-dimer 浓度的变化规律,但是它与 SSc 的相关性是一个值得深入研究的话题<sup>[9]</sup>,尤其是在不同类型 SSc 以及不同严重程度肺动脉高压之间,高浓度的 D-dimer 反映机体处于一种高凝状态,最终导致病人血栓性疾病的发生,因此需严密监测,但其具体发生机制仍需进一步的研究。

#### 参考文献:

- [1] Kahaleh MB. Vascular involvement in systemic sclerosis(SSc)[J]. Clin Exp Rheumatol, 2004, 22(3 Suppl 33): S19-23.
- [2] Ames PR, Lupoli S, Alves J, et al. The coagulation/fibrinolysis balance in systemic sclerosis: evidence for a haematological stress syndrome[J]. Br J Rheumatol, 1997, 36(10): 1045-1050.
- [3] Cerinic MM, Valentini G, Sorano GG, et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis [J]. Semin Arthritis Rheum, 2003, 32(5): 285-295.
- [4] Maeda M, Kachi H, Mori S. Plasma levels of molecular markers of blood coagulation and fibrinolysis in progressive systemic sclerosis (PSS) [J]. J Dermatol Sci, 1996, 11(3): 223-227.
- [5] Prisco D, Antonucci E, Marcucci R, et al. D-dimer in the year 2000: current data and new perspectives [J]. Ann Ital Med Int, 2000, 15(4): 267-272.
- [6] Subcommittee for scleroderma criteria of the American rheumatism association diagnostic and therapeutic criteria committee. Preliminary criteria for the classification of sclerosis (scleroderma) [J]. Arthritis Rheum, 1980, 23(5): 581-590.
- [7] Arkel YS, Paidas MJ, Ku DH. The use of coagulation activation markers (soluble fibrin polymer, TTP, prothrombin fragment 1, 2, thrombin-antithrombin, and D-dimer) in the assessment of hypercoagulability in patients with inherited and acquired prothrombotic disorders [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2002, 13(3): 199-205.
- [8] Stegnar M, Vene N, Bozic M. Do haemostasis activation markers that predict cardiovascular disease exist? [J]. Pathophysiol Haemost Thromb, 2003, 33(5/6): 302-308.
- [9] Halevy D, Radhakrishnan J, Markowitz G, et al. Thrombotic microangiopathies [J]. Crit Care Clin, 2002, 18(2): 309-320, vi.

收稿日期:2014-08-05

修回日期:2014-09-02