

健康成人血浆 D-二聚体免疫比浊法正常参考区间的建立^{*}

刘晓鸽¹, 姚伟², 房笃智³ (1. 深圳市宝安区福永人民医院检验科, 广东深圳 518103;
2. 深圳市宝安区松岗人民医院检验科, 广东深圳 518100;
3. 深圳市宝安区人民医院检验科, 广东深圳 518001)

摘要:目的 建立宝安区健康成人不同年龄段血浆 D-二聚体免疫比浊法生物参考区间, 为临床诊断和治疗提供更科学更有价值的参考依据。**方法** 随机选取 2014 年 6 月~2015 年 1 月深圳市宝安区福永人民医院门诊、住院及体检科不同年龄健康成人 1 156 例, 其中男性 417 例, 女性 739 例。按年龄分为 18~49 岁, 50~59 岁及 >60 岁三组。采用 Sysmex CA1500 全自动凝血分析仪免疫比浊法检测血浆 D-二聚体浓度, 采用 SPSS19.0 对数据进行统计分析, 血浆 D-二聚体浓度呈偏态分布, 采用百分位数(P95)表示参考区间的单侧上限, 确定该区相应的生物参考区间, 并分析比较不同年龄和不同性别之间血浆 D-二聚体浓度之间的差异性。**结果** 同年龄组男性和女性 D-二聚体浓度水平比较差异无统计学意义($t=0.372\sim1.092$, P 均 >0.05); 18~49 岁组和 50~59 岁组健康成人血浆 D-二聚体浓度水平比较差异无统计学意义($t=0.954$, $P>0.05$), >60 岁组与其他两组比较, 血浆 D-二聚体浓度差异有统计学意义($t=5.972$, $P<0.05$); 18~59 岁组 D-二聚体正常参考区间为 0~225 mg/L; >60 岁组 D-二聚体正常参考区间为 0~297 mg/L。**结论** 血浆 D-二聚体浓度水平与性别无关, 而与年龄有关, 随年龄增高 D-二聚体水平呈上升趋势。因此, 不同地区应建立健康成人不同年龄段 D-二聚体正常值参考区间。

关键词:健康成人; 血浆 D-二聚体; 免疫比浊法; 参考区间

中图分类号:R446.112 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2015)06-098-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.06.029

Establishment of the Normal Reference Range of Plasma D-Dimer Immune by Turbidimetric Method in Healthy Adults

LIU Xiao-ge¹, YAO Wei², FANG Du-zhi³

(1. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Baoan District Fuyong People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518103, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Baoan District Songgang People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518100, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Baoan District People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518001, China)

Abstract: **Objective** To establish Baoan district different age healthy adults plasma D-dimer biological reference interval, for clinical diagnosis and treatment to provide more scientific and more valuable reference. **Methods** From June 2014 to January 2015, randomly selected 1 156 cases of different age, among which 417 were male, female 739 cases in the hospital outpatient and inpatient and physical healthy adults. By age, they were divided into 18 to 49, 50 to 59, and >60 years old three groups. Used Sysmex CA1500 automatic blood coagulation analyzer immune turbidimetric method to detect plasma D-dimer concentration, statistical analysis of the data by SPSS19.0, and concentration of plasma D-dimer was skewed distribution. Used percentile (P95) to express the reference range of unilateral cap, determine the corresponding biological reference range in this area. Then analysed and compared the differences of the concentration of plasma D-dimer in people of different ages and sexes. **Results** The results of D-dimer level in men and women of the same age group had no statistically significant difference ($t=0.372\sim1.092$, $P>0.05$). There was no statistically significant difference ($t=0.954$, $P>0.05$) in groups of 18 to 49 and 50~59 and >60 years old group was compared to the other two groups, the concentration of plasma D-dimer between had statistically significant difference ($t=5.972$, $P<0.05$). The normal reference range of D-dimer in people of 18 to 59 was 0~225 mg/L, and >60 was 0~297 mg/L. **Conclusion** The concentrations of plasma D-dimer level has nothing to do with sex, and is associated with age, along with the age increase D-dimer level is on the rise. Different people, different instruments using auxiliary reagents should establish its own normal reference range.

Keywords: healthy adults; plasma D-dimer; immune turbidimetry; reference range

血浆 D-二聚体是交联纤维蛋白的特异性降解产物之一, 为继发性纤溶的特有代谢物, 其水平的

^{*} 基金项目: 深圳市宝安区科技局基金项目(项目编号: 2014051)。

作者简介: 刘晓鸽(1981-), 女, 本科, 学士, 主管技师, 从事免疫及临检工作, E-mail: curious1997@163.com。

增高可反映体内继发纤溶活性增强,可作为高凝状态和纤溶亢进的分子标志物^[1,2]。血浆D-二聚体主要用于深静脉血栓、肺栓塞、DIC的早期监测,以及溶栓治疗的疗效观察等,在诸多疾病的诊断及治疗领域发挥着重要作用^[3]。不同方法、仪器及试剂对正常人群的参考区间也不同,科学建立一个地区健康人群的D-二聚体参考区间,对于辅助临床医师的诊断有着重要的意义。随着自动化仪器的普及,全自动法检测D-二聚体在临床已得到广泛应用。我们采用日本Sysmex CA1500全自动血凝仪测定1156例健康成人血浆D-二聚体水平,旨在建立本室的正常人群参考区间,以供临床参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 随机选取2014年6月~2015年1月本院门诊、住院及体检科不同年龄健康成人1156例,其中男性417例,年龄18~75岁,平均年龄 37.2 ± 11.6 岁;女性739例,年龄18~81岁,平均年龄 39.5 ± 12.3 岁。按年龄分为18~49岁,50~59岁及 ≥ 60 岁三组。通过填写健康状况调查问卷,根据问卷结果初步筛选研究对象,然后查询病历系统确认各研究对象的健康状况,排除高血压、冠心病、糖尿病、慢性肾脏病、肿瘤、慢性阻塞性肺疾病、肺炎、风湿性疾病、出血性疾病以及妊娠妇女,且胸部平片未见异常,心电图正常,血、尿常规、肝、肾功能正常,血清总胆固醇 < 5.85 mmol/L,三酰甘油 < 1.70 mmol/L,空腹血糖 < 5.85 mmol/L,血压低于140/90 mmHg。

L,血压低于140/90 mmHg。

1.2 仪器与试剂 D-二聚体检测试剂盒、校准品及质控品均由西门子医疗诊断公司INNOVANCE[®]D-Dimer提供;全自动血凝分析仪CA1500由日本Sysmex公司提供。

1.3 方法 空腹采取静脉血1.8 ml于含0.109 mol/L枸橼酸钠0.2 ml的真空采血管中,抗凝剂与静脉血的比例为1:9,立即混匀,2500 r/min离心15 min。检测标本前,试剂盒内每种试剂组分的批号配套使用,用同一试剂盒提供的INNOVANCE[®]D-Dimer校准品校准每批D-Dimer试剂盒。每天测试INNOVANCE[®]D-Dimer质控品1的低检测范围和质控品2的高检测范围,判断结果是否在控,以确保系统发挥正确的功能,保证检测结果的准确性。标本采集后2 h内完成检测。所有操作严格按试剂和仪器操作说明书进行。

1.4 统计学分析 采用SPSS19.0软件包进行相关处理。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 健康成人同年龄段不同性别D-二聚体浓度比较 见表1。健康成人同年龄组不同性别D-二聚体浓度水平比较差异均无统计学意义($t=0.372 \sim 1.092$, P 均 > 0.05)。

表1 健康成人同年龄段不同性别D-二聚体浓度比较($\bar{x} \pm s$, mg/L)

年龄(岁)	例数(n)	男性(n)	D-二聚体浓度	女性(n)	D-二聚体浓度	t	P
18~49	427	152	120.62 ± 61.3	275	121.97 ± 58.1	0.625	> 0.05
50~59	396	147	124.91 ± 67.6	249	123.06 ± 65.4	0.372	> 0.05
≥ 60	333	118	159.74 ± 80.5	215	164.25 ± 82.3	1.092	> 0.05

2.2 健康成人不同年龄段D-二聚体浓度比较 见表2。18~49岁和50~59岁2个年龄组间D-二聚体水平比较差异无统计学意义($t=0.954$, $P > 0.05$), ≥ 60 岁年龄组与其他年龄组比较D-二聚体水平差异有统计学意义($t=5.972$, $P < 0.05$)。

表2 健康成人不同年龄段D-二聚体浓度($\bar{x} \pm s$, mg/L)

年龄(岁)	n	D-二聚体浓度	t	P
18~49	483	121.35 ± 60.52		
50~59	316	$124.03 \pm 64.81^*$	0.954	> 0.05
≥ 60	357	$162.56 \pm 81.37^\#$	5.972	< 0.05

注: *为50~59岁组与18~49岁比较; #为 ≥ 60 岁组与其他两组比较。

2.3 健康成人不同年龄段D-二聚体正常参考区间 不同性别之间D-二聚体水平差异无统计学显著性意义。合为一组,18~59岁不同年龄段D-二聚体水平无显著性差异,总体水平稳定。D-二聚体水平呈偏态分布,采用单指标百分位数法计算参考区间,结合D-二聚体临床意义取单侧上限,以95%分位数为参考区间上限,18~59岁参考区间为0~225 mg/L, ≥ 60 岁为0~297 mg/L。

3 讨论 D-二聚体的检测采用免疫学方法,如乳胶凝集法、ELISA法、金标法、自身红细胞凝集法、荧光抗体检测法及免疫比浊法等,其中以乳胶凝集法和ELISA法应用最广^[4,5]。由于血浆D-二聚体的异源性很大,检测试剂所用单克隆抗体的多样性,不同检测体系所得定量分析结果差异显著^[6,7],

且不同年龄阶段的界定值(cutoff值)也有所不同,以致D-二聚体的参考范围也不相同,D-二聚体在临床中并未充分发挥出其应有的价值。

本研究结果显示,免疫比浊法检测同年龄不同性别血浆D-二聚体浓度之间差异无统计学意义(P 均 >0.05),与彭吉芳等^[8]报道一致。研究还发现,18~59岁之间的健康人群血浆D-二聚体浓度保持相对稳定,变化不明显,与闻平等^[9]报道的相一致,可参考同一个参考区间(0~225 mg/L),而 >60 岁后的健康人群血浆D-二聚体浓度有明显增高,差异有统计学意义,应单独另外建立参考区间(0~297 mg/L),以便更好地为临床诊断提供可靠的科学依据。

国内外许多研究证实,D-二聚体随年龄增长逐渐增高^[10],并且持续保持较高水平。本研究结果显示, >60 岁以上的健康老年人群血浆中的D-二聚体浓度(162.56 ± 81.37 mg/L)明显高于 <60 岁以下的健康人群(122.84 ± 61.52 mg/L),两者之间差异有统计学意义($P < 0.05$),与国内外报道相一致,这可能与老年人群活动相对缺乏,体内血流缓慢,血管老化,凝血亢进而纤溶抑制,纤维蛋白水平较高,有易形成血栓倾向以及D-二聚体是凝血酶及Ⅺ作用下的交联纤维蛋白经纤溶酶降解作用后的终末产物,为继发性纤溶之特异产物,主要通过肾脏代谢,而老年人肾功能下降、潜在疾病、高危因素的存在及炎症状态可能为老年人D-二聚体升高的另一机制等诸多因素有关,其具体的机制有待进一步研究。

目前,临床上检测血浆D-二聚体方法和D-二聚体单克隆抗体有很多,不同方法及试剂检测结果差异很大,且不同方法间结果的可比性较差^[11]。因此,每个实验室乃至每个不同的检测系统,都应该依据其服务的特定群体单独建立适合自己的参考区间,只有实验室给临床提供检验项目的可靠参考区间,才能使临床对患者或健康体检者的诊断治疗有明确的指引^[12]。

参考文献:

- [1] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[S].3版.南京:东南大学出版社,2006:234.
Ye YW, Wang YS, Shen ZY. National clinical laboratory procedures[S]. 3th Ed. Nanjing: Southeast University Press, 2006: 234.
- [2] 周文宾,谢波,陆红,等. D-二聚体检测参考区间的验证与分析[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(5): 42-45.
Zhou WB, Xie B, Lu H, et al. Verification and analysis of the reference interval for D-Dimer assay[J]. J Mod Lab Med, 2014, 29(5): 42-45.
- [3] 胡晓,刘晓璐,郭仁勇.部分地区健康人群D-二聚体参考范围的建立[J]. 浙江预防医学, 2013, 25(7): 92-94.
Hu X, Liu XL, Guo RY. Parts of healthy crowd D-dimer reference range of established[J]. Zhejiang Preventive Medicine, 2013, 25(7): 92-94.
- [4] 方怡,王鸿利. D-二聚体不同检测方法在深静脉血栓和肺栓塞诊断中的选择及其意义[J]. 诊断学理论与实践, 2005, 4(5): 420-422.
Fang Y, Wang HL. Selection and significance of different methods of D-dimer in detection and diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism[J]. Journal of Diagnostics Concepts Practice, 2005, 4(5): 420-422.
- [5] 王鸿利,王学锋. D-二聚体检测的方法及其临床应用[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(2): 171-173.
Wang HL, Wang XF. D-dimer testing method and its clinical application[J]. National Medical Journal of China, 2004, 84(2): 171-173.
- [6] Jennings I, Woods TA, Kitchen DP, et al. Laboratory D-dimer measurement: improved agreement between methods through calibration[J]. Thromb Haemost, 2007, 98(5): 1127-1135.
- [7] Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer measurement and laboratory feedback[J]. J Emerg Med, 2009, 37(1): 82-83.
- [8] 彭吉芳,乐丽霞,扈新爱. 健康人血浆D-二聚体正常参考值调查分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(8): 626, 628.
Peng JF, Le LX, Hu XA. Healthy normal reference value investigation and analysis of plasma D-dimer[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2012, 11(8): 626, 628.
- [9] 闻平,俞晓丽,周永兵. 年龄和性别对健康成人血浆D-二聚体浓度的影响[J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27(4): 96-97.
Wen P, Yu XL, Zhou YB. Effect of age and gender on plasma D-dimer concentration in healthy adult[J]. Journal Modern Laboratory Medicine, 2012, 27(4): 96-97.
- [10] Harper PL, Theakston E, Ahmed J, et al. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly[J]. Intern Med J, 2007, 37(9): 607-613.
- [11] Prisco D, Grifoni E. The role of D-dimer testing in patients with suspected venous thromboembolism[J]. Semin Thromb Hemost, 2009, 35(1): 50-59.
- [12] 冯仁丰. 临床检验质量管理技术基础[M]. 上海: 上海科技文献出版社, 2004: 136.
Feng RF. Clinical laboratory quality management technology[M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Literature Publishing House, 2004: 136.

收稿日期: 2015-03-25

修回日期: 2015-06-12