

呼吸科非血栓住院患者血浆D-二聚体水平分析

王志强¹, 刘珍慧¹, 崔 瑗^{2*}

¹青岛大学附属医院, 呼吸与危重症医学科, 山东 青岛

²首都医科大学附属北京朝阳医院——北京呼吸疾病研究所, 北京

Email: *bj5453@sina.com

收稿日期: 2020年12月25日; 录用日期: 2021年1月19日; 发布日期: 2021年1月27日

摘要

背景与目的: D-二聚体检测对血栓栓塞性疾病的诊断有明显的帮助作用, 敏感性高, 但特异性差, 很多非血栓性疾病也可见血浆D-二聚体水平升高。本研究通过观察和比较不同的呼吸系统疾病患者血浆D-二聚体水平, 进一步评价其在呼吸系统疾病中的诊断价值。**方法:** 本研究纳入自2019年4月至2019年6月青岛大学附属医院全部住院患者, 排除其中合并有血栓栓塞性疾病患者及诊断不清者, 收集相关临床资料, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测患者住院当天血浆中D-二聚体的水平, 按照出院时确定诊断对患者进行分组, 评价D-二聚体在呼吸系统各疾病中检测水平的差异。**结果:** 共纳入365例患者, 其中静脉血栓栓塞症(Venous Thromboembolism, VTE)患者26例; 其他患者339例, 包括慢性阻塞性肺疾病, 间质性肺病, 支气管扩张, 支气管哮喘, 社区获得性肺炎, 肺癌以及肺结核。VTE组中血浆D-二聚体水平(1800.3 ± 1686.8 ng/ml)显著高于非VTE组中血浆D-二聚体水平(1050.3 ± 1425.4 ng/ml) ($p = 0.001$), 但血浆D-二聚体水平在VTE与结核和肺癌无差异。无论是结核、肿瘤, 还是社区获得性肺炎, 伴有胸腔积液的患者血浆D-二聚体水平比不伴有胸腔积液的患者显著升高。用来鉴别结核性胸腔积液(TPE)和恶性胸腔积液(MPE)的血浆D-二聚体水平曲线下面积为0.796 (95%置信区间: 0.571~0.968)。临界值为1720 ng/ml, 灵敏度为69.2%, 特异性为83.3%。**结论:** 血浆D-二聚体水平升高对于鉴别VTE与其他非血栓性呼吸系统疾病的价值有限, 尤其是结核和肿瘤。而血浆D-二聚体水平在TPE明显升高, 其水平显著超过MPE, 血浆D-二聚体水平可能作为鉴别TPE和MPE的一个辅助指标。

关键词

D-二聚体, 肺结核, 肺癌, 胸腔积液, 诊断

On Admission Plasma Levels of D-Dimer in Patients with Pulmonary Diseases Free from Thromboembolic Clinical Conditions

Zhiqiang Wang¹, Zhenhui Liu¹, Ai Cui^{2*}

¹Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Beijing Institute of Respiratory Medicine, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing

*通讯作者。

Abstract

Background and Objectives: The use of D-dimer testing improved the diagnostics in pulmonary embolism and venous thrombosis (VTE). The aim of the present study was to evaluate and compare the serum D-dimer levels in patients with various lung diseases and determine whether serum D-dimer could be helpful in predicting the etiology of those pulmonary diseases. **Patients and Methods:** The study group included 365 consecutive patients. There were 26 with acute VTE, 339 with COPD, interstitial lung diseases (ILDs), bronchiectasis, asthma, community-acquired pneumonia (CAP), lung malignancy and tuberculosis (TB). Plasma D-dimer levels were analyzed by using an ELISA-method on the day of admission. **Results:** Mean plasma D-dimer concentration was 1800.3 ± 1686.8 ng/ml in VTE and 1050.3 ± 1425.4 ng/ml in the non-VTE group ($p = 0.001$), especially in lung cancer, CAP, ILDs and TB. There was a significant elevated level of D-dimer in patients with pleural effusion (2085.7 ± 1707.4 ng/ml) compared with each diseases without pleural effusion (1041.1 ± 1230.8 ng/ml) ($p < 0.01$). The area under curve when plasma D-dimer was used to differentiate TPE from MPE was 0.796 (95% confidence interval: 0.571~0.968). With a cut-off value of 1720 ng/ml, the sensitivity was 69.2% and the specificity was 83.3%. **Conclusions:** Plasma D-dimer levels are as higher as VTE in many lung diseases including lung cancer, CAP, ILDs and TB, especially in those diseases with pleural effusion. TPE has extremely elevated plasma D-dimer level and it may serve as a differential diagnostic marker for TPE from MPE.

Keywords

D-Dimer, Tuberculosis, Lung Cancer, Pleural Effusion, Diagnosis

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

D-二聚体是纤维蛋白的特异降解产物，其浓度增高与体内各种原因引起的血栓性疾病高度相关，同时也说明了纤溶活性增强。D-二聚体检测对于静脉血栓栓塞症(Venous thromboembolism, VTE)的诊断具有极为重要的意义[1]，但是，在许多非血栓形成疾病中，血浆 D-二聚体水平也会明显升高，某些情况下诸如妊娠、充血性心力衰竭、肝脏疾病、肾病综合征及肾功能衰竭等。

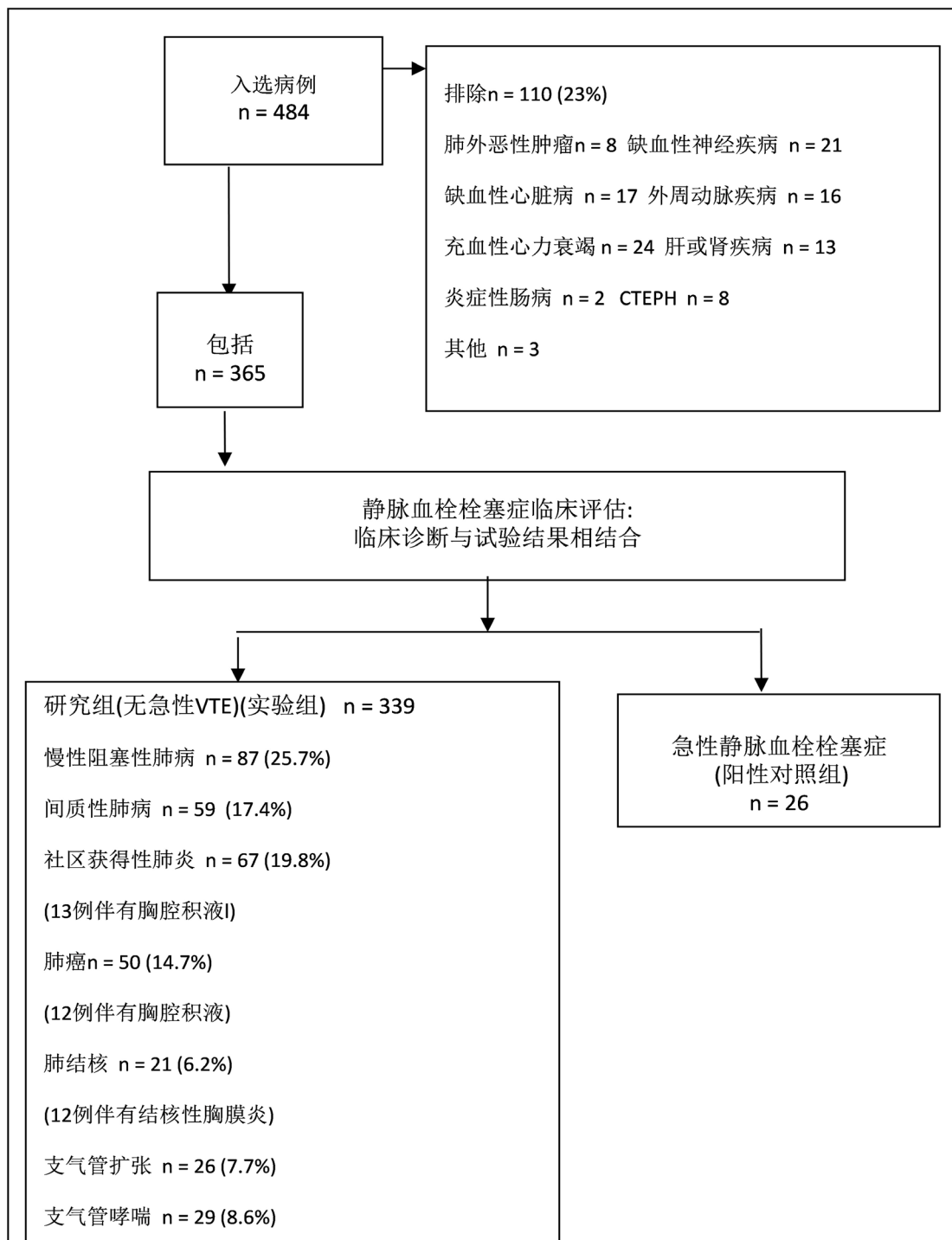
血浆 D-二聚体水平升高同样见于多种呼吸系统疾病，如：社区获得性肺炎(Community acquired pneumonia, CAP) [2]，结核性胸腔积液[3]，慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) [4]以及肺癌[5]等。D-二聚体水平正常基本可排除 VTE 的诊断，但其升高在鉴别 VTE 与其他呼吸系统疾病的意义有限。但是，血浆 D-二聚体水平在不同呼吸系统非血栓性疾病的表达水平并不清楚。

本研究的目的是通过比较 VTE 与不同非血栓性呼吸系统疾病的气浆 D-二聚体水平，评价其在相应疾病与 VTE 相鉴别及在不同呼吸系统疾病诊断中的应用价值。

2. 研究对象和方法

2019年4月至6月研究期间共连续收治了484名肺病患者。我们排除了接受抗凝治疗或有肺外肿瘤，

缺血性神经疾病、缺血性心脏病、外周动脉疾病、充血性心力衰竭、严重肝肾疾病、炎症性肠病、慢性血栓栓塞性肺动脉高压，弥漫性血管内凝血，妊娠以及急性出血的患者，同时排除诊断不清的患者。26例急性 VTE 患者作为阳性对照组(图 1)。



CTEPH = 慢性血栓栓塞性肺动脉高压；COPD = 慢性阻塞性肺疾病；CAP = 社区获得性肺炎；VTE = 静脉血栓栓塞症

Figure 1. Experiment design

图 1. 实验设计

本研究共包括 365 名患者，其中 339 名非 VTE 患者的诊断包括 COPD 急性加重(87 例，25.7%)；间质性肺疾病(Interstitial lung disease, ILD) (59 例，17.4%)；支气管扩张(26 例，7.7%)；哮喘(29 例，8.6%)；67 例 CAP (19.8%)，其中伴有胸腔积液的患者 13 例；50 例肺癌患者(14.7%)，其中伴有恶性胸腔积液(Malignance pleural effusion, MPE) 12 例；9 例患者(6.2%)合并急性肺结核(Tuberculosis, TB)，结核性胸腔积液患者 12 例(Tuberculous pleural effusion, TPE)(如图 1 所示)。26 例急性 VTE 患者作为阳性对照组，VTE 的诊断主要依据为 CT 肺血管造影、肺通气灌注扫描以及超声检查。患者年龄为 62.2 ± 16.0 岁，男女比例为 1:55。

D-二聚体测定法：

常规的实验室检查在入院当天进行。血浆 D-二聚体水平采用酶联免疫吸附试验(ELISA) (VIDAS®D-Dimer Exclusion™, BioMérieux SA, 法国)。D-二聚体的正常值为 500 ng/ml。

3. 统计学分析

采用 SPSS17.0 统计学软件，结果用均数 ± 标准差($x \pm s$)表示，应用 t 检验， $p < 0.05$ 为有统计学差异。通过 Wilcoxon 检验对自变量进行数据分析，并且用受试者工作特征曲线(ROC)评估 D-二聚体区分 TPE 和 MPE 的临界值。诊断临界值为特异性和灵敏度的最大值。

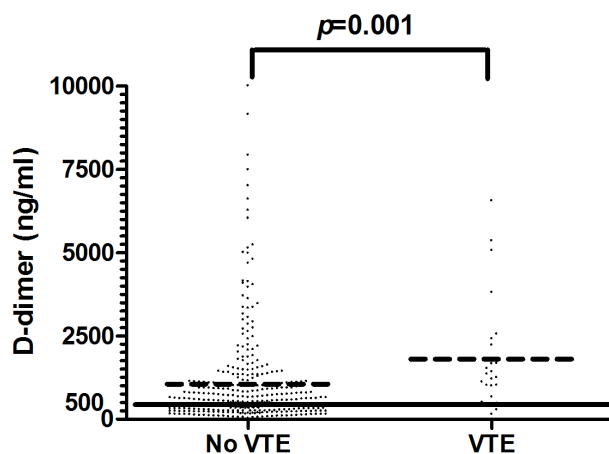
4. 结果

1) VTE 组患者的血浆 D-二聚体水平显著高于非血栓组患者

VTE 组与非血栓组患者的血浆 D-二聚体水平均高于正常上限，VTE 组患者血浆 D-二聚体水平(1800.3 ± 1686.8 ng/ml)明显高于非血栓组患者血浆 D-二聚体水平(1050.3 ± 1425.4 ng/ml) ($p = 0.001$) (如图 2 所示)。男性患者(1017.9 ± 1285.0 ng/ml)与女性患者(1237.2 ± 1688.3 ng/ml)的血浆 D-二聚体水平无显著性差异(如图 3 所示)。

2) 不同的非血栓呼吸系统疾病患者血浆 D-二聚体水平比较

非血栓性呼吸系统疾病患者血浆 D-二聚体水平均高于相应参考值(如表 1 所示)。其中肺癌，社区获得性肺炎，间质性肺病以及肺结核患者血浆 D-二聚体升高水平与 VTE 患者无明显差异。慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘和支气管扩张患者血浆 D-二聚体升高水平有限，与 VTE 患者具有显著差异(如图 4 所示)。



VTE = 静脉血栓栓塞症

Figure 2. Comparison of plasma D-dimer levels between non-VTE patients and VTE patients (Mean ± SD)

图 2. 非 VTE 患者与 VTE 患者血浆 D-二聚体水平对照 (Mean ± SD)

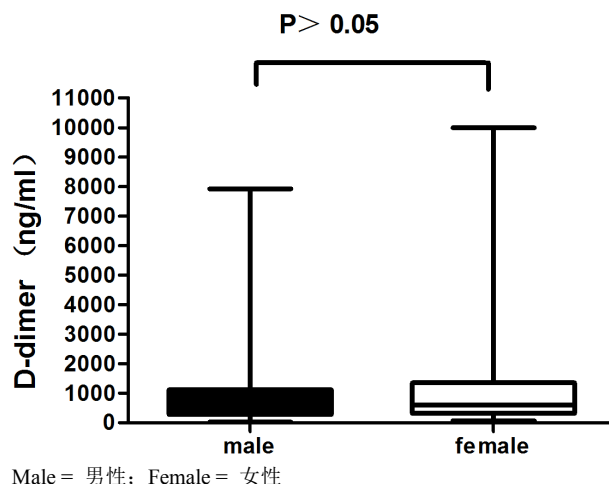
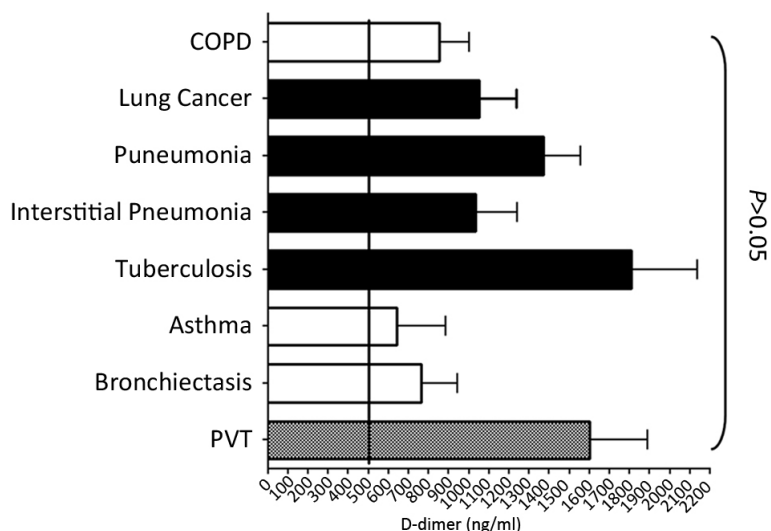


Figure 3. Plasma D-dimer levels of different genders
图 3. 不同性别的血浆 D-二聚体水平



COPD = 慢性阻塞性肺疾病; Lung Cancer = 肺癌; Pneumonia = 肺炎; Interstitial Pneumonia = 间质性肺疾病; Tuberculosis = 肺结核; Asthma = 支气管哮喘; Bronchiectasis = 支气管扩张; PVT = 血栓形成

Figure 4. Plasma D-dimer levels in different lung diseases (Mean ± SD)
图 4. 不同肺部疾病的血浆 D-二聚体水平 (Mean ± SD)

Table 1. Plasma D-dimer concentration of different lung diseases
表 1. 不同肺部疾病的血浆 D-二聚体浓度 (Mean ± SD)

	Mean ± SD (ng/ml)	p (与 VTE 相比)
慢性阻塞性肺病	854.2 ± 1362.0	0.0197
肺癌	1052.7 ± 1300.5	0.1009
社区获得性肺炎	1372.58 ± 1495.1	0.5137
间质性肺疾病	1031.7 ± 1619.6	0.1269
肺结核	1806.8 ± 1511.9	0.6394
哮喘	641.3 ± 1322.4	0.0132

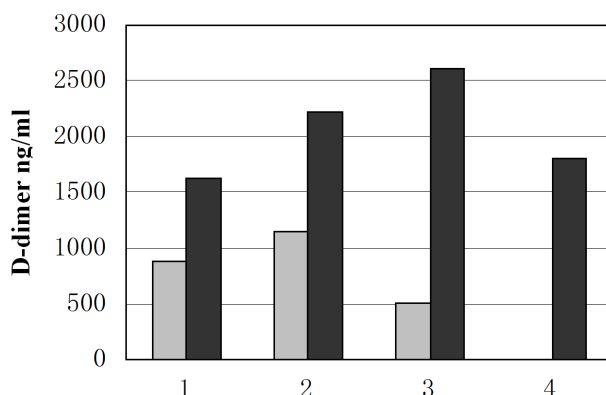
Continued

支气管扩张	763.8 ± 912.8	0.0146
静脉血栓栓塞症	1800.3 ± 1686.8	-

CTEPH = 慢性血栓栓塞性肺动脉高压; COPD = 慢性阻塞性肺疾病; CAP = 社区获得性肺炎; ILDs = 间质性肺病; VTE = 静脉血栓栓塞症。

3) 伴有与不伴有胸腔积液患者的血浆 D-二聚体水平比较

将肺炎、肺结核和肺癌患者按照是否伴有胸腔积液分为胸腔积液组和无胸腔积液组。伴有胸腔积液的患者血浆 D-二聚体水平(2085.7 ± 1707.4ng/ml)相比于无胸腔积液患者(1041.1 ± 1230.8 ng/ml), 出现了显著性升高(p < 0.01) (如表 2 所示), 其中 TPE 患者的血浆 D-二聚体水平甚至明显高于 VTE 患者(如图 5 所示)。



1. 肺癌 灰色: 无胸腔积液 黑色: 伴有胸腔积液; 2. 肺炎 灰色: 无胸腔积液 黑色: 伴有胸腔积液; 3. 结核 灰色: 无胸腔积液 黑色: 伴有胸腔积液; 4. VTE

Figure 5. The effect of pleural effusion on plasma D-dimer levels in patients with pneumonia, lung cancer and tuberculosis (Mean ± SD)

图 5. 胸腔积液对肺炎, 肺癌以及肺结核患者血浆 D-二聚体水平的影响(Mean ± SD)

Table 2. The presence or absence of pleural effusion affects the levels of plasma D-dimer in patients with pneumonia, lung cancer and tuberculosis (Mean ± SD)

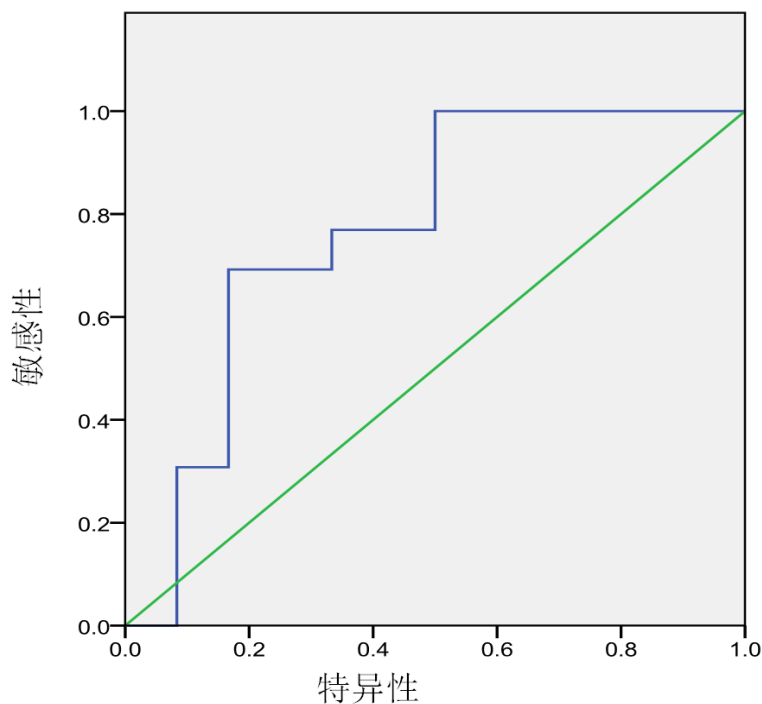
表 2. 胸腔积液的存在与否对肺炎, 肺癌以及肺结核患者血浆 D-二聚体的水平(Mean ± SD)

	Mean ± SD (ng/ml)	p	p (与 VTE 相比)
肺癌	873.9 ± 947.0	0.097	0.9679
肺癌伴有胸腔积液	1618.9 ± 2014.3		
社区获得性肺炎	1142.7 ± 1268.1	0.032	0.5711
CAP 伴有胸腔积液	2226.4 ± 1967.4		
肺结核	509.9 ± 513.9	0.001	0.0286
肺结核伴有胸腔积液	2604.9 ± 1358.0		
静脉血栓栓塞症	1800.3 ± 1686.8	--	

CAP = 社区获得性肺炎; VTE = 静脉血栓栓塞症。

4) 不同病因的胸腔积液患者的血浆 D-二聚体水平比较

血浆 D-二聚体的曲线下面积作为区别 TPE 和 MPE 的鉴别诊断指标。临界值为 1720 ng/ml, 灵敏度为 69.2%, 特异性为 83.3%。AUC 值为 0.796 (95%置信区间: 0.571~968) (如图 6 所示)。



曲线下面积为 0.769

Figure 6. The area under the curve of plasma D-dimer as a differential diagnostic index to distinguish TPE from MPE

图 6. 血浆 D-二聚体的曲线下面积作为区别 TPE 和 MPE 的鉴别诊断指标

5. 讨论

本研究表明, 肺病患者体内不论是否存在静脉栓塞, 血浆 D-二聚体水平有可能升高。仅通过单一的 D-二聚体浓度升高难以将 VTE 与其他肺病区分开, 特别是肺癌, 社区获得性肺炎, 间质性肺病以及肺结核。伴有胸腔积液的患者血浆 D-二聚体浓度明显高于无胸腔积液的患者。对于胸腔积液患者, 在鉴别 TPE 和 MPE 时, 血浆 D-二聚体水平可作为参考, 当其检测指标超过 1720 ng/ml 更倾向于诊断 TPE。

研究发现血浆 D-二聚体水平会在几种肺部疾病中升高, 数值的升高反映了凝血和纤维蛋白溶解系统的激活。当前对于呼吸道疾病中 D-二聚体水平的研究大多数都集中在 COPD 患者身上, 研究发现合并肺栓塞的 COPD 急性加重期患者和不合并肺栓塞的 COPD 急性加重期患者的 D-二聚体水平均升高了 77% [6]。凝血通路的激活可能伴随着肺功能下降。COPD 患者血清 CRP 与 D-二聚体呈正相关, 与肺功能呈负相关, 该病显著表现出全身炎症反应[7], 但是缺氧对 D-二聚体的升高无影响[8]。

当凝血和纤维蛋白溶解指数开始变化(小鼠模型 2 周)时, 在早期预防性使用低分子量肝素对缓解血栓前状态, 缓解缺氧和改善 COPD 患者预后具有临床意义[9]。稳定期 COPD 的 D-二聚体值与对照组相比无差别。本研究发现 D-二聚体水平不仅在 COPD 中升高, 而且在哮喘和支气管扩张中也会升高, 但其升高程度远低于 VTE 患者。

特发性肺纤维化(IPF)患者(主要是 IPF 急性加重期患者)的 D-二聚体水平显著升高[10] [11] [12]。研究认为血浆 D-二聚体水平与 IPF 急性加重期患者的死亡率相关, 所以抗凝治疗对 IPF 患者的生存有益[13], 但对于该结果仍存在争议。损伤后的组织修复过程中会产生炎症反应。已经证明炎症细胞因子在凝血和纤维蛋白溶解系统中起重要作用, 该过程又会反过来影响炎症进程。血浆 D-二聚体可作为炎症标志物,

并且在ILD中具有预后价值[12]。血浆D-二聚体水平升高与CAP和肺癌的病情严重程度和死亡率相关[14][15]。我们发现ILD, CAP, 肺癌和VTE之间的D-二聚体水平无显著性差异。

炎症与凝血的关系对胸腔积液的病理生理发展至关重要。组织损伤后, 凝血酶开始直接作用于纤维蛋白原, 并产生纤维蛋白。为了维持生理平衡, 抗凝血酶附着于新形成的纤维蛋白上并阻断凝血酶的活性。体内纤维蛋白的形成受纤维蛋白溶解系统控制。一旦形成纤维蛋白, 就会伴随继发性纤维蛋白溶解系统的激活, 并且将观察到D-二聚体水平的升高。研究发现结核性胸腔积液的D-二聚体水平比其他类型的胸腔积液水平高[16], 本研究的对照组不仅包括恶性胸腔积液和旁肺炎胸腔积液, 还包括心力衰竭引起的胸腔积液, 它们可能都是渗出液, 所以其D-二聚体比对照组的平均水平低很多。我们的研究发现血浆D-二聚体在渗出液中显著升高, 尤其是在TPE中。D-二聚体水平升高 > 1720 ng/ml可能有助于TPE的诊断, 但对MPE的诊断无帮助。

我们的研究尚存不足之处。首先, 本研究是观察性研究, 我们没有探讨关于凝血和纤维蛋白溶解系统的其他数据。其次, 我们没有进一步研究关于这些疾病是如何影响纤维蛋白溶解系统的具体机制。我们需进一步研究具体的机制来验证我们的发现。

6. 结论

总之, 在这项研究中, 我们发现大多数肺病住院患者的血浆D-二聚体水平升高, 尤其是在CAP, 肺癌, ILD和TB中。与非胸腔积液患者相比, CAP和TB患者血浆D-二聚体升高程度显著增加。血浆D-二聚体可作为TPE区别于MPE的鉴别诊断指标。

参考文献

- [1] Torbicki, A., Perrier, A., Konstantinides, S., Agnelli, G., Galie, N., Pruszczyk, P., *et al.* (2008) Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, **29**, 2276-2315.
- [2] Dominic, S., Margreet, S., Marianne, S., Bartels, P.C., van derWerf, T.S. and Boersma, W.G. (2012) D-Dimer Levels in Assessing Severity and Clinical Outcome in Patients with Community-Acquired Pneumonia. A Secondary Analysis of a Randomised Clinical Trial. *European Journal of Internal Medicine*, **23**, 436-441. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.10.019>
- [3] Shen, Y., Yang, T., Jia, L., Wang, T., Chen, L., Wan, C., *et al.* (2013) A Potential Role for D-Dimer in the Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **17**, 201-205.
- [4] Sabit, R., Thomas, P., Shale, D.J., Collins, P. and Linnane, S.J. (2010) The Effects of Hypoxia on Markers of Coagulation and Systemic Inflammation in Patients with COPD. *Chest*, **138**, 47-51. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2764>
- [5] Kucher, N., Kohler, H.P., Dornhoefer, T., Wallmann, D. and Laemmle, B. (2003) Accuracy of D-Dimer/Fibrinogen Ratio to Predict Pulmonary Embolism: A Prospective Diagnostic Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **1**, 708-713. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00145.x>
- [6] Rutschmann, O.T., Cornuz, J., Poletti, P.-A., Bridevaux, P.-O., Hugli, O.W., Qanadli, S.D., *et al.* (2007) Should Pulmonary Embolism Be Suspected in Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Thorax*, **62**, 121-125. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.065557>
- [7] Fogarty, A.W., Lewis, S.A., McKeever, T.M., Lowe, G.D.O., Clark, L. and Britton, J. (2010) The Association between Blood Coagulation Activity and Lung Function: A Population-Based Study. *PLoS ONE*, **5**, e15014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015014>
- [8] Sabit, R., Thomas, P., Shale, D.J., Collins, P. and Linnane, S.J. (2010) The Effects of Hypoxia on Markers of Coagulation and Systemic Inflammation in Patients with COPD. *Chest*, **138**, 47-51. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2764>
- [9] Wang, Y.Q., Sun, N.N., Chen, Z.Z. and Tong, L. (2014) Optimal Time to Use Low Molecular Weight Heparin on Prethrombotic State of Rat Chronic Obstructive Pulmonary Disease Model. *Chinese Medical Journal*, **127**, 518-521.
- [10] Silva, D.R., Coelho, A.C., Gazzana, M.B., *et al.* (2012) D-Dimer Levels in Stable COPD Patients: A Case-Control Study. *COPD*, **9**, 426-431. <https://doi.org/10.3109/15412555.2012.683840>
- [11] Bargagli, E., Madioni, C., Bianchi, N., Refini, R.M., Cappelli, R. and Rottoli, P. (2014) Serum Analysis of Coagulation

-
- Factors in IPF and NSIP. *Inflammation*, **37**, 10-16. <https://doi.org/10.1007/s10753-013-9706-z>
- [12] Andersen, C.U., Mellekjar, S., Nielsen-Kudsk, J.E., Bendstrup, E., Simonsen, U. and Hilberg, O. (2012) Diagnostic and Prognostic Role of Biomarkers for Pulmonary Hypertension in Interstitial Lung Disease. *Respiratory Medicine*, **106**, 1749-1755. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.09.003>
- [13] Noth, I., Anstrom, K.J., Calvert, S.B., de Andrade, J., Flaherty, K.R., Glazer, C., *et al.* (2012) A Placebo-Controlled Randomized Trial of Warfarin in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **186**, 88-95. <https://doi.org/10.1164/rccm.201202-0314OC>
- [14] Snijders, D., Schoorl, M., Schoorl, M., Bartels, P.C., van der Werf, T.S. and Boersma, W.G. (2012) D-Dimer Levels in Assessing Severity and Clinical Outcome in Patients with Community-Acquired Pneumonia. A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *European Journal of Internal Medicine*, **23**, 436-441. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.10.019>
- [15] Zhou, Y.-X., Yang, Z.-M., Feng, J., Shan, Y.-J., Wang, W.-L. and Mei, Y.-Q. (2013) High Plasma D-Dimer Level Is Associated with Decreased Survival in Patients with Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Tumor Biology*, **34**, 3701-3704. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-0953-2>
- [16] Shen, Y., Yang, T., Jia, L., Wang, T., Chen, L., Wan, C., *et al.* (2013) A Potential Role for D-Dimer in the Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **17**, 201-205.