

[文章编号] 1000-2200(2016)05-0666-04

· 检验医学 ·

# 自身免疫性疾病 D-二聚体水平测定及其临床意义

章梁君<sup>1</sup>, 陈茂林<sup>2</sup>, 钟辉秀<sup>1</sup>, 刘伟平<sup>1</sup>, 殷明刚<sup>1</sup>, 杨新春<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨检测 D-二聚体在自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)患者中的临床意义。**方法:**收集 AID 患者血浆标本 214 例,按照美国风湿病学会分类标准对 AID 患者进行分类,其中类风湿性关节炎(RA)组 77 例,系统性红斑狼疮(SLE)组 69 例,特发性血小板减少性紫癜 35 例,全身性硬皮病 15 例,原发性干燥综合征 18 例。采用乳胶增强透射免疫比浊法测定血浆中 D-二聚体水平,观察各类疾病不同活动度间及治疗前后 D-二聚体水平差异,并结合血常规和生化各指标进行相关性分析。**结果:**RA 组 D-二聚体水平高于与其他 4 类疾病( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ );RA 组和 SLE 组患者中高活动组 D-二聚体水平均明显高于低活动组( $P < 0.01$ );RA 组和 SLE 组患者治疗后 D-二聚体水平均低于治疗前和治疗中( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ );在 RA 组中,类风湿因子水平与 D-二聚体水平呈正相关关系( $P < 0.01$ ),在 SLE 组中,D-二聚体水平与尿酸水平呈正相关关系( $P < 0.01$ ),与红细胞和血小板数量均呈负相关关系( $P < 0.01$ )。**结论:**在常见 5 类 AID 患者中,RA 患者血浆 D-二聚体水平增高最为明显,其次为 SLE,且 D-二聚体水平高低与疾病活动性和治疗阶段密切相关。提示 RA 和 SLE 患者的 D-二聚体水平可作为临床判断病情活动度和治疗效果的参考指标之一。

**[关键词]** 自身免疫性疾病;D-二聚体;类风湿性关节炎;系统性红斑狼疮

[中图法分类号] R 593.2

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.05.038

## The levels of plasma D-dimer in patients with autoimmune diseases and its clinical significance

ZHANG Liang-jun<sup>1</sup>, CHEN Mao-lin<sup>2</sup>, ZHONG Hui-xiu<sup>1</sup>, LIU Wei-ping<sup>1</sup>, YIN Ming-gang<sup>1</sup>, YANG Xin-chun<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Zigong First People's Hospital, Zigong Sichuan 643000;

2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan 610072, China)

**[Abstract]** **Objective:** To detect plasma D-dimer levels in patients with autoimmune diseases (AID) and study the clinical significance. **Methods:** The levels of plasma D-dimer in 214 patients with AID were detected by latex particle enhanced immunoturbidimetric assay. The AID patients were classified with Classification Standard of American Rheumatism Association, 77 patients with rheumatoid arthritis (RA), 69 patients with systemic lupus erythematosus (SLE), 35 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, 15 patients with systemic sclerosis and 18 patients with primary sjogren's syndrome were selected. The levels of plasma D-dimer were observed during the different activities of these diseases, before and after treatment, the correlations of D-dimer levels with blood routine and biochemical indexes were also analyzed. **Results:** Plasma D-dimer level in RA patients was significantly higher than that in the other 4 groups ( $P < 0.05$  to  $P < 0.01$ ). During the time of the disease with high activity, D-dimer levels in RA and SLE patients were both significantly higher than those of the disease with low activity ( $P < 0.01$ ). After therapy, D-dimer levels in RA and SLE patients were significantly lower than that during and before therapy ( $P < 0.05$  to  $P < 0.01$ ). In RA group, the rheumatoid factor was positively correlated with the level of D-dimer ( $P < 0.01$ ). In SLE group, D-dimer level was positively correlated with plasma uric acid level ( $P < 0.01$ ), negatively correlated with the numbers of red blood cell and platelet ( $P < 0.01$ ). **Conclusions:** In the five common type AID patients, the level of plasma D-dimer in RA patients was highest, following in SLE, and the level of D-dimer was closely associated with disease activity index and treatment phases. The findings suggested plasma D-dimer level may use as a clinical reference index of the disease activity and curative effectiveness in RA and SLE patients.

**[Key words]** autoimmune diseases; D-dimer; rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus

自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)是一类自身机体免疫系统对自身组织细胞发生免疫应答而造成细胞或组织损伤并出现相应临床症状的疾病,总体发病率约占世界人口的 5%<sup>[1]</sup>,具有发病人

群广泛、病因不明、表现复杂多样等特点,已受到全世界临床医生的广泛关注。大多数 AID 患者体内均存在着普遍的凝血-纤溶系统异常,并致使患者处于高凝状态或导致血栓形成,系统损害进一步加重。血浆 D-二聚体是交联纤维蛋白单体经活化因子交联后,再经水解所产生的一种特异性降解产物,可以作为高凝状态和纤溶亢进的分子标志物,且明显优于标志纤维蛋白溶解的标志物。本研究通过测

[收稿日期] 2015-07-25

[作者单位] 1. 四川省自贡市第一人民医院 检验科,643000;2. 成都中医药大学,四川 成都 610072

[作者简介] 章梁君(1985-),女,硕士,主管技师。

定 AID 患者的血浆 D-二聚体水平以及观察治疗前后疾病变化情况,分析患者血浆 D-二聚体水平与相关临床指标的相关性,探讨 D-二聚体对 AID 诊断及治疗的临床价值。现作报道。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取四川省自贡市第一人民医院 2014 年 1 月至 2015 年 4 月住院的 AID 患者 214 例,男 86 例,女 128 例,年龄 17~91 岁。所有患者均符合美国风湿病学会的分类标准,并严格排除合并严重感染、肝肾功能异常、妊娠、外伤和血栓性疾病等可影响凝血系统疾病的患者。类风湿性关节炎(RA)组 77 例,其中疾病低活动期 52 例,高活动期 25 例,未纳入中活动期患者。判定标准为疾病活动指数 28(DAS28)算法<sup>[2]</sup>,DAS28 < 3.2 为低活动期,3.2~5.1 为中活动期,> 5.1 为高活动期。系统性红斑狼疮(SLE)组 69 例,其中疾病稳定期 46 例,疾病活动期 23 例。疾病活动度判断根据 2000 年修订的 SLE 疾病活动指数(SLEDAI-2000)<sup>[3]</sup>,SLEDAI-2000 < 10 分为疾病稳定期,> 10 分为疾病活动期。特发性血小板减少性紫癜(ITP)组 35 例。全身性硬皮病(SSc)组 15 例,原发性干燥综合征(pSS)组 18 例。ITP、SSc、PSS 暂无疾病活动分期标准。本研究已获得医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有患者清晨空腹抽取静脉血 3 mL 置于枸橼酸钠抗凝管中,室温下以 3 000 r/min 离心 15 min,取血浆用于检测。

1.2.2 仪器和试剂 仪器:希森美康 SYSMEX CA-7000 型全自动血凝仪(威士达医疗有限公司)。试剂:D-二聚体特异性单克隆抗体标记乳胶颗粒,质控品和标准品(上海长岛生物科技有限公司)。

1.2.3 实验操作 待测标本严格按照临床实验室检测标准及流程操作,采用免疫增强透射比浊法检测 D-二聚体,选择 D-二聚体配套校准品,按照全自动血凝仪稀释程序测定不同浓度的 D-二聚体校准品得到 D-二聚体含量,以吸光度变化值为横坐标,以相应 D-二聚体校准品浓度为纵坐标,做双对数校准曲线,再检测样本得出 D-二聚体含量。

1.3 观察指标 采用电阻抗法和半导体激光流式细胞术法检测血常规,观察指标为红细胞计数(RBC)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、血红蛋白浓度(Hb)、中性粒细胞比例。采用免疫透射比浊法检测类风湿因子(RF),采用免疫透射比浊法

检测 C 反应蛋白(CRP),采用尿酸酶法检测尿酸(UA),采用颗粒增强型免疫投射比浊法检测抗“O”(抗 O),以上生化指标(RF、UA、抗 O)均按照公司配套 5 个不同水平的校准品使用要求,9 g/L 的 NaCl 溶液为空白,经校准测定后,拟合成校准品曲线,对本标本进行检测。采用红细胞下沉原理检测血沉(SR),将枸橼酸钠抗凝剂的血沉管混匀后垂直放置在仪器样品架上,在重力的作用下,红细胞会渐渐下沉,在血沉管的上部会留下一段透明的血浆,仪器利用一对红外发送和接收管上下移动来测定红血球和透明血浆的分界面,在一定时间内可测出红细胞的动态沉降变化情况。

1.4 统计学方法 采用秩和检验和直线相关分析。

## 2 结果

2.1 5 类疾病 D-二聚体水平比较 RA 组 D-二聚体水平均高于其他 4 类疾病( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ )。而 SLE、ITP、SSc 和 pSS 疾病 D-二聚体水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表 1)。RA 组和 SLE 组患者 D-二聚体水平低活动期均明显低于高活动期( $P < 0.01$ )(见表 2)。

表 1 5 类疾病 D-二聚体水平比较[中位数(四分位数间距)]

| 疾病类型 | <i>n</i> | D-二聚体/(ng/mL)     | <i>Hc</i> | <i>P</i> |
|------|----------|-------------------|-----------|----------|
| RA   | 77       | 2 000(645~3 305)  |           |          |
| SLE  | 69       | 1 280(280~3 520)* |           |          |
| ITP  | 35       | 650(336~2 560)**  | 15.12     | <0.01    |
| SSc  | 15       | 546(384~924)**    |           |          |
| pSS  | 18       | 763(342~1 612)**  |           |          |

两两比较秩和检验:与 RA 组比较,\*  $P < 0.05$ ,\*\*  $P < 0.01$

表 2 RA 和 SLE 组患者不同活动期间 D-二聚体水平比较[中位数(四分位数间距)]

| 分组    | <i>n</i> | D-二聚体/(ng/mL)      | <i>u<sub>c</sub></i> | <i>P</i> |
|-------|----------|--------------------|----------------------|----------|
| RA 组  |          |                    |                      |          |
| 低活动期  | 52       | 1 150(435~2 007)   | 6.40                 | <0.01    |
| 高活动期  | 25       | 3 950(2 958~6 615) |                      |          |
| SLE 组 |          |                    |                      |          |
| 低活动期  | 46       | 898(270~1 340)     | 3.97                 | <0.01    |
| 高活动期  | 23       | 2 540(2 150~5 178) |                      |          |

2.2 RA 和 SLE 组患者不同治疗过程中 D-二聚体水平比较 RA 组患者治疗后 D-二聚体水平明显低于治疗前和治疗中( $P < 0.01$ )。同样 SLE 组患者治疗后 D-二聚体水平亦均低于治疗前和治疗中( $P <$

0.01 和  $P < 0.05$ ) (见表 3)。

表 3 RA 组和 SLE 组患者不同治疗疗程中 D-二聚体水平比较 [中位数 (四分位数间距); ng/mL]

| 分组    | n  | 治疗前                   | 治疗中                 | 治疗后  | M      | P     |
|-------|----|-----------------------|---------------------|--|--------|-------|
| RA 组  | 12 | 2 810 (2 107 ~ 6 232) | 1 710 (620 ~ 3 132) | 705 (423 ~ 1 988) <sup>**<math>\Delta\Delta</math></sup> | 194.00 | <0.01 |
| SLE 组 | 12 | 1 610 (857 ~ 3 460)   | 1 105 (497 ~ 1 758) | 860 (377 ~ 1 225) <sup>**<math>\Delta</math></sup>       | 171.50 | <0.01 |

两两比较秩和检验: 与治疗前比较 \*\*  $P < 0.01$ ; 与治疗中比较  $\Delta P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta P < 0.01$

2.3 RA 和 SLE 组患者 D-二聚体水平与各临床指标相关分析 在 RA 组患者中, RF 与 D-二聚体水平呈正相关关系 ( $P < 0.01$ )。在 SLE 组患者中, UA 与 D-二聚体水平呈正相关关系 ( $P < 0.01$ )。RBC 和 PLT 与 D-二聚体水平均呈负相关关系 ( $P < 0.01$ )。抗 O、CRP、SR、WBC、Hb 和中性粒细胞比例分别在 RA 组和 SLE 组中与 D-二聚体水平均无相关关系 ( $P > 0.05$ ) (见表 4)。

表 4 RA 组和 SLE 组的 D-二聚体水平与各临床指标相关性分析

| 相关<br>临床指标 | RA 组 (n=77) |       | SLE 组 (n=69) |       |
|------------|-------------|-------|--------------|-------|
|            | r           | P     | r            | P     |
| 抗 O        | -0.135      | >0.05 | -0.095       | >0.05 |
| RF         | 0.446       | <0.01 | 0.164        | >0.05 |
| CRP        | 0.180       | >0.05 | -0.123       | >0.05 |
| UA         | -0.129      | >0.05 | 0.484        | <0.01 |
| SR         | 0.172       | >0.05 | -0.013       | >0.05 |
| WBC        | 0.051       | >0.05 | -0.214       | >0.05 |
| RBC        | -0.040      | >0.05 | -0.359       | <0.01 |
| Hb         | 0.152       | >0.05 | -0.186       | >0.05 |
| PLT        | 0.045       | >0.05 | -0.532       | <0.01 |
| 中性粒细胞比例    | 0.140       | >0.05 | 0.196        | >0.05 |

### 3 讨论

AID 是指机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害所引起的疾病。RA 是一种以关节滑膜炎和血管炎为主要表现的 AID, 其致残性强, 危害性大。大多数因为对病变活动度的判断不一致, 延误了治疗。早期确诊和控制 RA 病变活动对患者的预后至关重要。本研究发现 RA 组患者 D-二聚体水平平均高于其他 4 类疾病 ( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ )。说明在 RA 疾病发生过程中 D-二聚体可能起着更为突出的作用。RA 患者的关节损伤可导致凝血酶原活化, 进而激活凝血反应形成纤维蛋白, D-二聚体作为纤维蛋白的最终降解产物, 关节腔内纤维蛋白的堆积、滑膜炎性改变等变化都可能成为引起 D-二聚体增高的因素<sup>[4]</sup>。本研究发现在 RA 患者高活动期中, D-二聚体水平高于低活动期 ( $P < 0.01$ ), 且在治

疗后 D-二聚体水平明显低于治疗前和治疗中 ( $P < 0.01$ )。说明 D-二聚体在 RA 的早期诊断、疾病进展观察和疗效判断中具有一定的参考价值。

在 RA 组患者中, RF 与 D-二聚体水平呈明显正相关关系 ( $P < 0.01$ ), 这与夏婷<sup>[5]</sup>研究结果不一致。RF 是最早应用于 RA 诊断的自身抗体, 其灵敏度和特异度较高, 能反映 RA 疾病的活动度<sup>[6]</sup>, 可随着病情发展逐渐升高。本研究测定 D-二聚体的方法是单克隆免疫增强透射比浊法, 而 RF 是一种变性的 IgG, 它与天然的 IgG 结合能力较差, 但易与免疫复合物 IgG 发生聚集反应, 使结果偏高。因此, 需进一步做抗干扰实验来证实。

SLE 是一种多系统损害的 AID, 患者普遍存在着高凝和血栓前状态, 其原因是多方面的, 作为 SLE 基本病理改变的血管炎是主要原因, 各种致病性抗体的存在, 血管内皮细胞功能改变及免疫复合物的沉积等亦起重要作用。SLE 患者免疫复合物性血管炎可能通过补体活化及白细胞浸润损伤血管内皮, 从而导致组织因子释放或组织因子途径抑制物释放受抑等异常, 最终引起血凝-纤溶系统异常, 并进一步导致血栓形成。SLE 患者的血栓形成可能无明显的临床症状, 容易漏诊, 因此早期发现血栓前状态的证据尤为重要。血浆 D-二聚体是一种交联纤维蛋白单体经活化因子交联后, 再经水解所产生的特异性降解产物, 可以作为高凝状态和纤溶亢进的分子标志物, 它的生成或增高直接反映了凝血和纤溶系统的激活<sup>[7]</sup>。本研究结果发现, SLE 组在 5 种常见的 AID 中, D-二聚体的增高较明显, 且高活动期的 D-二聚体水平明显高于低活动组 ( $P < 0.01$ ), 并随着对 SLE 疾病的治疗进展 D-二聚体水平均低于治疗前和治疗中 ( $P < 0.01$  和  $P < 0.05$ ), 这与郑小庆等<sup>[8]</sup>研究结果一致。说明 SLE 越严重, 患者体内产生的免疫复合物越多以及纤溶系统异常越明显, 纤维蛋白原沉积和微血栓形成就越多, 因此反映高凝和纤溶活性的 D-二聚体水平就越高。如果治疗有效, 则可以使免疫复合物减少, 纤溶功能恢复, 以及清除沉积物, 改善高凝状态<sup>[9]</sup>, 血浆 D-二聚体水平也就会随之下降。所以血浆 D-二聚体水平不仅对

判断 SLE 患者血液高凝与纤溶状态是有用指标,也可作为判断 SLE 患者血栓形成趋势和疗效检测的指标,更有利于早期发现 SLE 患者的高凝状态及早预防性治疗。

进一步将 SLE 组患者的 D-二聚体水平与临床指标进行了相关性分析,发现 UA 水平与 D-二聚体水平呈明显正相关系( $P < 0.01$ )。陈宪等<sup>[10]</sup>发现 UA 水平的增高与 SLE 患者狼疮性肾炎发生发展密切相关,血 UA 水平升高是 SLE 患者发生肾损害的危险因素。有研究<sup>[11]</sup>表明,UA 的升高可能影响血栓形成、炎症及低密度脂蛋白的产生,而 D-二聚体作为反映血栓形成的灵敏指标,其 D-二聚体和 UA 两者指标的联合应用常用于脑梗死、肺栓塞和高血压等疾病的发生发展的判定。本研究还发现,D-二聚体水平与 RBC 和 PLT 均呈明显负相关关系( $P < 0.01$ )。SLE 最常见的并发症之一就是 PLT 减少,且 PLT 减少与 SLE 疾病活动相关<sup>[12]</sup>,SLE 患者疾病活动度越高 PLT 越低,这是由于 SLE 患者细胞免疫功能紊乱从而产生各种自身抗体,如 PLT 抗体、抗 PLT 生成素抗体、抗 PLT 生成素受体抗体等多种自身抗体,均可抑制和破坏巨核细胞,最终导致 PLT 减少。本研究结果表明,D-二聚体水平也可作为评估 SLE 患者活动的一个参考指标,因此,SLE 患者疾病活动度越高 D-二聚体水平可能越高,而 PLT 越低。

综上所述,相比于 ITP、pSS、SSc 患者,D-二聚体水平在 RA 和 SLE 疾病中升高更为明显,可作为 RA 和 SLE 诊断与病情活动性判断的参考指标之一。

#### [ 参 考 文 献 ]

[1] MORONI LI, BIANCHI I, LLEO A. Geopidemiology, gender and

autoimmune disease [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11 (6/7): A386.

[2] FRANSEN J, CREEMERS MC, VAN RIEL PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43(10):1252.

[3] GLADMAN DD, IBANEZ D, UROWITZ MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 [J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(2):288.

[4] SO AK, VARISCO PA, KEMKES-MATTHES B, et al. Arthritis is linked to local and systemic activation of coagulation and fibrinolysis pathways [J]. *J Thromb Haemost*, 2003, 1 (12): 2510.

[5] 夏婷. 类风湿性关节炎患者血浆纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物和 D-二聚体水平与病情活动性的相关性研究[D]. 上海:第二军医大学, 2012.

[6] 严莉, 黄家勤, 王明权, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子分型检测在类风湿关节炎中的诊断价值研究[J]. *华西医学*, 2013, 28(12):1865.

[7] 王国杰, 张灼锦. 血浆 D-二聚体检测对下肢深静脉血栓的早期诊断价值[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(14):2368.

[8] 郑小庆, 陈勇, 张莉娜, 等. 系统性红斑狼疮患者血浆 D-二聚体水平测定及其临床意义[J]. *现代实用医学*, 2007, 3(19): 181.

[9] AFELTRA A, VADACCA M. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: congenital and acquired risk factors [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 53(3):452.

[10] 陈宪, 周雷, 庞杰, 等. 血尿酸与系统性红斑狼疮患者肾损害的关系[J]. *天津医科大学学报*, 2014, 20(1):42.

[11] 张晓丽, 暨利军. 急性脑梗死患者血尿酸、D-二聚体的临床观察[J]. *心脑血管防治*, 2013, 13(4):294.

[12] 张萍, 赵小英. SLE 患者 PLT 减少与疾病活动及相关抗体表达关系的研究[J]. *浙江医学*, 2006, 28(7):133.

( 本文编辑 马启 )

(上接第 665 页)

此,应重视孕妇血浆 Hcy 及 CRP 水平的变化,密切监测 2 个指标的水平,及早进行干预,从而进一步指导 HDCP 的预防、诊断及治疗,以降低 HDCP 的发生率。

#### [ 参 考 文 献 ]

[1] 张玲,陈静芳,陈磊,等. 同型半胱氨酸与超敏 C 反应蛋白在妊娠期高血压疾病中的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 36(13):7176.

[2] 张玲,王鹤,陈磊,等. 同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白与妊娠期高血压疾病的关系[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(32): 6305.

[3] 张玲,王鹤,闫杰,等. 妊娠期高血压疾病及同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白相关性的临床研究[J]. *中国医药导报*, 2013, 15(10):1559.

[4] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版, 2008:92.

[5] 郑利平. 冠心病患者同型半胱氨酸和超敏 C 反应蛋白变化及临床意义[J]. *陕西医学杂志*, 2008, 37(7):877.

[6] 陈海燕. 急性脑梗死患者血浆同型半胱氨酸水平的变化及临床意义[J]. *中国基层医药*, 2010, 17(4):482.

[7] 胡奎. 血清同型半胱氨酸检测在心血管疾病中的临床价值[J]. *四川医学*, 2008, 29(7):916.

[8] 黄华平, 凌莉, 施爱明, 等. 子痫前期患者血清同型半胱氨酸表达水平的研究[J]. *中华临床医师杂志*, 2012, 6(2):471.

[9] 黄秀群. C-反应蛋白和降钙素原在诊断早产儿坏死性小肠结肠炎中的比较[J]. *中国医药导报*, 2013, 10(6):55.

[10] 张晓慧, 李光韬, 张卓莉. C 反应蛋白与超敏 C 反应蛋白的检测及临床意义[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2011, 5(1):75.

[11] 张健. 超敏 C-反应蛋白、脂蛋白(a)及 D-二聚体检测在冠心病早期诊断中的应用价值[J]. *中国医药导报*, 2010, 7(9): 25.

[12] 李红梅, 王秀丽, 代晟, 等. 妊娠期高血压患者 D-二聚体、C 反应蛋白和尿酸检测的临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(6):1150.

( 本文编辑 周洋 )