

纤维蛋白(原)降解产物检测在血栓性疾病中的意义

重庆市丰都县人民医院 向小红*, 重庆 408200

摘要 目的:探讨纤维蛋白(原)降解产物(FDP)检测在血栓性疾病中的意义。方法:选取急性脑梗死(ACI)患者 82 例、深静脉血栓(DVT)患者 59 例、急性心肌梗死(AMI)76 例,分别为 ACI 组、DVT 组、AMI 组,分别于治疗前和溶栓治疗后采用胶体免疫比浊法定量检测血浆 FDP 含量,另选取同期健康志愿者 64 名为对照组,评价 FDP 在血栓性疾病诊断中的意义。结果:溶栓治疗前,ACI 组、DVT 组、AMI 组血浆 FDP 含量及阳性率均明显高于对照组($P < 0.05$);血浆 FDP 对 DVT 的诊断效能最高,其灵敏性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 83.05%、100.00%、100.00%、86.49%;溶栓治疗后 2h,ACI 组、DVT 组、AMI 组有效亚组患者血浆 FDP 含量均明显高于无效亚组,而治疗后 24、48h 血浆 FDP 含量均明显低于无效亚组($P < 0.05$)。结论:血浆 FDP 含量测定对 ACI、DVT、AMI 等血栓性疾病的早期诊断具有一定的意义,溶栓治疗期间监测血浆 FDP 含量有助于评估溶栓效果。

关键词 纤维蛋白(原)降解产物;急性脑梗死;深静脉血栓;急性心肌梗死;溶栓

中图分类号 R54

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190218

血栓性疾病是临床常见的疾病,如急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)、深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)、急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)等均对患者生命造成极大的危害^[1]。纤维蛋白(原)降解产物[fibrin (original) degradation products, FDP]是纤溶亢进的分子标记物之一,其血浆水平升高可间接反映纤溶活性亢进^[2]。有研究表明,高凝状态和纤溶亢进与 ACI、AMI 等血栓性疾病形成密切相关^[3,4]。本研究比较 ACI、DVT、AMI 患者溶栓治疗前、后血浆 FDP 含量的变化,探讨 FDP 在血栓性疾病诊疗中的临床意义。

资料与方法

一般资料 选取 2015 年 4 月~2017 年 2 月重庆市丰都县人民医院收治的血栓性疾病患者作为研究对象,纳入标准:①均经实验室及影像学检查确诊为 ACI、DVT 或 AMI;②近 1 个月内未曾使用抗凝、抗血小板、溶栓及其它影响纤溶功能的药物;③无烟酒嗜好。排除标准:①伴有恶性肿瘤、感染性疾病、自身免疫性疾病、甲状腺疾病及肝、肾功能不全;②有活动性内出血或严重消化道出血;③凝血功能障碍;④骨折或严重外伤;⑤既往有心脑血管病史。本研究经医院医学伦理委员会审批,患者及家属知情同意并签署同意书。本研究共纳入血栓性疾病患者 217 例,其中 ACI 组 82 例(男 46,女 36),平均年龄(52.82 ± 8.52)岁;DVT 组 59 例(男 31,女 28),

平均年龄(50.92 ± 8.73)岁;AMI 组 76 例(男 41,女 35),平均年龄(53.14 ± 9.41)岁。另选取同期性别、年龄相匹配的健康体检人员 64 例为对照组,其中男 34 例,女 30 例,平均年龄(51.63 ± 8.15)岁,均无心脑血管病史,且体检未见血常规、尿常规、肝功能、肾功能及心电图等异常。4 组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

方法

标本采集及测定:ACI 组、DVT 组和 AMI 组患者均于治疗前、后清晨空腹抽取外周静脉血 3 mL,对照组则于体检当天清晨空腹抽取外周静脉血。采用 109 mmol/L 的枸橼酸钠抗凝剂(抗凝剂与采集的静脉血的比例为 1:9),充分混匀后离心 10 min,3 000 r/min,留取血浆,并置于 -70°C 冰箱中保存待测。采用胶乳免疫比浊法检测血浆 FDP 含量,血浆 FDP 含量正常参考范围为 $0 \sim 5 \mu\text{g/L}$,以血浆 FDP 含量 $> 5 \mu\text{g/mL}$ 判定为阳性。

治疗方法及疗效判定:ACI 组患者给予注射用尿激酶 100 万 U,30 min 内静脉滴注,并予以营养脑细胞、改善脑循环等基本治疗及维持生命功能、处理并发症等对症支持治疗,以溶栓治疗 2 h 内早期美国国立卫生研究院的卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale,NIHSS)评分 ≥ 4 分,12 h 内 ≥ 10 分为治疗有效,否则为无效。DVT 组患者应用重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)进行静脉溶栓治疗,rt-PA 10 mg,5 min 内快速静脉推注,之后 40 mg 静脉泵滴注维持 1 h,50 mg 维持 2 h,以临床症状、体征消失或明显改善,下肢静脉彩超或数字减影血管造

* 通信作者:向小红, E-mail: xiangxiaohongtg@163.com

影(digital subtraction angiography, DSA)示血栓形成相关血管完全或部分再通为治疗有效,否则为无效。AMI组患者给予注射用尿激酶150万U,30 min内静脉滴注,溶栓开始后12 h,给予依诺肝素钠7 500 U,肌肉注射,1次/d,持续3~5 d,治疗期间适当调整依诺肝素钠剂量,使患者活化部分凝血酶时间回缩至正常对照值的1.5~2.0倍,以临床症状消失或明显改善,血清酶和心电图检查正常为治疗有效,否则为治疗无效^[5]。

观察指标:比较ACI组、DVT组和AMI组患者溶栓治疗前、治疗24 h后血浆FDP含量和阳性率,并与对照组比较。ACI组、DVT组和AMI组患者依据溶栓疗效分别分为有效亚组 and 无效亚组,比较亚组间血浆FDP含量。分析血浆FDP阳性诊断ACI、DVT、AMI的意义。

质量控制:①严格按照纳入与排除标准选取病例,且组间年龄、性别等基线资料基本一致,以避免混杂因素对研究结果的影响;②血浆FDP含量的检测均统一由医院检验科经验丰富的检验人员进行检测,以减少人为、机械等造成的差异;③血栓性疾病患者疗效均由经验丰富的临床医生判断;④所有资料、数据均及时检查和整理,录入前进行逻辑比对纠错、补漏,采用双轨录入法录入,以确保数据的准确性、可靠性。

统计学处理 采用SPSS 17.0统计学软件,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 t 检验;计数资料用百分数表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

血浆FDP含量及阳性率 溶栓治疗前,ACI

组、DVT组、AMI组血浆FDP含量及阳性率均明显高于对照组(均 $P < 0.05$),且DVT组明显高于ACI组及AMI组,见表1。

表1 4组血浆FDP含量及阳性率的比较

组别	例	FDP($\mu\text{g/mL}$)	FDP阳性[例(%)]
ACI组	82	$9.73 \pm 1.61^{*\Delta}$	40(48.78) $^{*\Delta}$
DVT组	59	$78.59 \pm 32.85^*$	49(83.05) *
AMI组	76	$6.84 \pm 1.53^{*\Delta}$	31(40.79) $^{*\Delta}$
对照组	64	1.12 ± 0.97	0(0.00)

注:与对照组比较, $^*P < 0.05$;与DVT组比较, $^{\Delta}P < 0.05$

血浆FDP诊断血栓性疾病的效能分析 以血浆FDP含量 $5 \mu\text{g/mL}$ 为最佳临界值,血浆FDP诊断DVT的灵敏性和阴性预测值最高,见表2。

表2 血浆FDP诊断血栓性疾病的效能分析 (%)

疾病	灵敏性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
ACI	48.78	100.00	100.00	60.38
DVT	83.05	100.00	100.00	86.49
AMI	40.79	100.00	100.00	58.72

3组患者治疗前、后血浆FDP含量的比较 溶栓治疗后2 h,3组有效亚组患者血浆FDP含量均明显高于无效亚组,而在溶栓治疗后24、48 h,有效亚组患者血浆FDP含量均明显低于治疗无效亚组($P < 0.05$),见表3。

讨 论

正常生理状态下,机体凝血系统与纤溶系统维持动态平衡,一旦这一平衡被破坏,可增加血栓形成、出血的风险。ACI、DVT、AMI等血栓性疾病的病理基础均为血栓形成,血栓形成过程中,凝血系统激活后产生凝血酶,激活纤维蛋白原,使之生成大量的纤维蛋白,继而引起纤溶亢进,产生纤溶酶,在纤溶酶的作用下,血液中的纤维蛋白/纤维蛋白原被分解

表3 3组患者溶栓治疗前、后血浆FDP含量的比较

($\mu\text{g/mL}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	溶栓治疗前	溶栓治疗后		
			2h	24h	48h
ACI 组					
有效亚组	56	9.69 ± 1.58	54.85 ± 9.58	24.75 ± 6.95	9.96 ± 1.64
无效亚组	26	9.75 ± 1.70	49.64 ± 8.33 *	45.73 ± 14.65 *	13.06 ± 2.87 *
DVT 组					
有效亚组	44	78.72 ± 33.04	248.90 ± 54.28	196.59 ± 42.15	79.03 ± 35.27
无效亚组	15	78.53 ± 32.86	207.15 ± 51.43 *	213.44 ± 46.71 *	99.16 ± 37.24 *
AMI 组					
有效亚组	47	6.95 ± 1.61	22.25 ± 4.26	7.19 ± 1.58	3.86 ± 1.26
无效亚组	29	6.80 ± 1.55	17.47 ± 3.98 *	13.15 ± 3.77 *	11.49 ± 3.65 *

注:与有效亚组比较, $^*P < 0.05$

产生各种降解产物,即 FDP^[6,7]。因此,血浆 FDP 含量异常升高可反映血栓状态。此外,血浆 FDP 含量还可间接反映纤溶亢进程度。本研究结果显示,溶栓治疗前,ACI 组、DVT 组、AMI 组血浆 FDP 含量及阳性率均明显高于对照组,提示 ACI、DVT、AMI 均存在不同程度的纤溶亢进,这与国内外的研究结果基本一致^[8,9]。本研究中 DVT 组血浆 FDP 含量及阳性率均明显高于 ACI 组和 AMI 组,表明 DVT 患者凝血-纤溶的激活处于高水平,血浆 FDP 在 DVT 诊断中具有较高的价值。

溶栓治疗期间,机体纤溶系统活性进一步增强,血栓溶解增加,血浆 FDP 明显升高,而随着血栓负荷减少以及机体持续代谢,血浆 FDP 含量逐渐下降^[10,11]。因此,溶栓治疗期间,血栓性疾病患者血浆 FDP 含量呈先升高后降低的趋势,本研究结果与之基本相符。此外,本研究结果显示,ACI 组、DVT 组、AMI 组有效亚组和无效亚组患者溶栓治疗期间血浆 FDP 含量均存在差异,提示血浆 FDP 含量的检测在血栓性疾病溶栓疗效评估中具有一定的作用。Sun 等^[12]发现 ACI 患者血浆 FDP 含量在溶栓治疗后 2 h 升至最高,随后逐渐下降,与本研究结果相符。此外,该研究还提到 ACI 患者预后与溶栓治疗后 2 h 血浆 FDP 含量有关,溶栓治疗后 2 h 血浆 FDP 含量低可能预示 3 个月时预后不良,提示溶栓治疗期间检测血浆 FDP 含量有助于预测溶栓治疗效果。

本研究中溶栓治疗后 2 h,ACI 组、DVT 组、AMI 组有效亚组患者血浆 FDP 含量均明显高于无效亚组,溶栓治疗 24、48 h 后,血浆 FDP 含量处于下降趋势,提示无效亚组纤溶作用微弱,可能与溶栓药物用量不足、血栓溶解不明显有关。而无效亚组患者溶栓治疗 24、48 h 后血浆 FDP 含量均明显高于有效亚组,且处于相对较高的水平,可能与血管狭窄反复形成栓子、残留的陈旧性血栓较多、溶栓效果不佳有关。董嘉尧等^[13]研究中提到溶栓治疗后血管再通的急性下肢深静脉血栓患者在溶栓治疗 24、48 h 时血浆 FDP 含量均明显高于血管未通者,与本研究结果存在着差异,分析其原因可能与纳入的研究对象、采取的溶栓治疗方案不同有关。

参考文献

- 1 赵惠卿,王安心,赵性泉,等. 颅内静脉窦血栓形成的危险因素及早期不良预后相关因素分析[J]. 中国康复理论与实践,2013,9(10):963-966.
- 2 Ono Y, Hayakawa M, Maekawa K, et al. Fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) at hospital admission predict neurological outcomes in out-of-hospital cardiac arrest patients [J]. Resuscitation, 2017, 111:62-67.
- 3 Wada H. Pre-Thrombotic (Hypercoagulable) State/Hypercoagulable Disease[J]. Rinsho Byori, 2015, 63(12):1405-1411.
- 4 赵良辰,黄仑,李恒斌,等. 细胞色素 P450、凝血酶激活的纤溶抑制物在不稳定型心绞痛和急性心肌梗死中的表达[J]. 中国老年学杂志,2012,32(24):5531-5532.
- 5 李杰华,金红,杨海侠. 阿替普酶与尿激酶分别联合依诺肝素钠治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的临床观察[J]. 中国药房,2016,27(20):2830-2833.
- 6 Ichikawa K, Eda Hiro Y, Gotoh A, et al. Co-occurrence of hyperleukocytosis and elevated fibrin-fibrinogen degradation product levels is a risk factor for early intracranial hemorrhage in patients with de novo acute leukemia[J]. Int J Hematol, 2016, 104(5):612-620.
- 7 安冬梅,宗刚军,曹丽,等. 急性冠状动脉综合征患者 FDP 及 D-二聚体与短期预后的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志,2016,24(8):829-832.
- 8 Singh S, Houg AK, Wang D, et al. Physiologic variations in blood plasminogen levels affect outcomes after acute cerebral thromboembolism in mice: a pathophysiologic role for microvascular thrombosis [J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(9):1822-1832.
- 9 Leeper CM, Neal MD, McKenna C, et al. Abnormalities in fibrinolysis at the time of admission are associated with deep vein thrombosis, mortality, and disability in a pediatric trauma population [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2017, 82(1):27-34.
- 10 董嘉尧,朱桥华,罗美华,等. 急性下肢深静脉血栓经导管溶栓过程中凝血纤溶指标的临床意义[J]. 南方医科大学学报,2016,36(4):588-591.
- 11 王树伟,贾艳春,杨小茵,等. 溶栓治疗对老年肺血栓栓塞患者凝血纤溶功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2014,(18):5113-5115.
- 12 Sun X, Berthiller J, Derex L, et al. Post-thrombolysis haemostasis changes after rt-PA treatment in acute cerebral infarct. Correlations with cardioembolic aetiology and outcome [J]. J Neurol Sci, 2015, 349(1-2):77-83.
- 13 董嘉尧,朱桥华,罗美华,等. 急性下肢深静脉血栓经导管溶栓过程中凝血纤溶指标的临床意义[J]. 南方医科大学学报,2016,36(4):588-591.

(2017-07-18 收稿 2018-09-17 修回)