

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

安冬梅, 宗刚军, 曹丽, 刘洁

(中国人民解放军第 101 医院心血管内科, 江苏省无锡市 214044)

[关键词] 急性冠状动脉综合征; 纤维蛋白原降解产物; D-二聚体; 主要不良心血管事件

[摘要] **目的** 分析急性冠状动脉综合征(ACS)患者血浆纤维蛋白原降解产物(FDP)、D-二聚体与短期预后的相关性。**方法** 选取 154 例 ACS 患者, 随访 3 个月, 依据随访期间主要不良心血管事件(MACE)发生情况分为两组: MACE 组(75 例)和非 MACE 组(79 例)。检测并比较两组 FDP、D-二聚体、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比率(INR)水平及血小板计数(PLT)。多因素 Logistic 回归分析影响 ACS 患者 MACE 发生的危险因素。ROC 曲线评估 FDP、D-二聚体对 ACS 患者 MACE 发生的最佳预测值。**结果** 与非 MACE 组相比, MACE 组血浆 FDP、D-二聚体水平增高($P<0.05$), 但两组 PLT、PT 及 INR 水平均无差异($P>0.05$)。血浆 FDP、D-二聚体是 ACS 患者发生 MACE 的危险因素($P<0.05$)。血浆 FDP 和 D-二聚体预测 ACS 患者发生 MACE 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.682 和 0.796($P=0.028$, $P=0.014$)。以 $FDP \geq 2.54 \mu\text{g/L}$ 和 $D\text{-二聚体} \geq 0.61 \text{ mg/L}$ 为切点, AUC 为 0.857, 对判断 MACE 发生的灵敏度为 67.9%, 特异度为 76.5%, 准确度为 69.1%。**结论** ACS 患者血浆 FDP 及 D-二聚体水平与发生 MACE 具有较强的相关性。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Correlation Between Fibrinogen Degradation Product, D-Dimer and Short Term Prognosis in Patients with Acute Coronary Syndrome

AN Dong-Mei, ZONG Gang-Jun, CAO-Li, and LIU-Jie

(Cardiovascular Department, the 101st Hospital of Chinese People's Liberation Army, Wuxi, Jiangsu 214044, China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndrome; Fibrinogen Degradation Product; D-Dimer; Major Adverse Cardiovascular Event

[ABSTRACT] **Aim** To analyze the correlation between plasma fibrinogen degradation product (FDP), D-dimer and short term prognosis in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** 154 patients with ACS were selected and followed up for 3 months. According to major adverse cardiovascular event (MACE) in the follow-up period, the patients were divided into two groups: MACE group (75 cases) and non-MACE group (79 cases). The levels of FDP, D-dimer, prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR) and platelet count (PLT) were detected and compared between the two groups. The risk factors of influencing MACE occurrence in patients with ACS were confirmed by multivariate Logistic regression analysis. The best predictive values of FDP and D-dimer for MACE occurrence in patients with ACS were evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Compared with non-MACE group, plasma levels of FDP and D-dimer were increased in MACE group ($P<0.05$), but there were no differences in the levels of PLT, PT and INR between the two groups ($P>0.05$). Plasma FDP and D-dimer were the risk factors of MACE occurrence in patients with ACS ($P<0.05$). The area under ROC curve (AUC) of FDP and D-dimer predicting MACE occurrence in patients with ACS were 0.682 and 0.796, respectively ($P=0.028$, $P=0.014$). Taking $FDP \geq 2.54 \mu\text{g/L}$ and $D\text{-dimer} \geq 0.61 \text{ mg/L}$ as the cutoff point, AUC was 0.857, the sensitivity was 67.9%, the specificity was

[收稿日期] 2016-03-30

[修回日期] 2016-06-21

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81371657)

[作者简介] 安冬梅, 硕士, 住院医师, 从事心内科研究工作, E-mail 为 andongmei31@sina.com。通讯作者宗刚军, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为介入心脏病学, E-mail 为 zonggj@163.com。曹丽, 硕士, 住院医师, 从事心血管病内科研究工作, E-mail 为 caoli29@126.com。

76.5%, and the accuracy was 69.1% for determining MACE occurrence. **Conclusion** The plasma levels of FDP and D-dimer in ACS patients are strongly correlated with the occurrence of MACE.

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者目前均能得到及时诊断及治疗,实现血管再通^[1];然而部分 ACS 患者即便及时接受正规治疗,出院后仍会发生主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE),因此探讨与 ACS 患者短期预后密切相关的危险因素是目前研究热点^[2]。研究证实 MACE 是因纤溶凝血系统异常所致的亚急性或慢性冠状动脉内血栓形成。而纤维蛋白原降解产物(fibrinogen degradation product, FDP)与 D-二聚体能反映机体凝血功能及纤溶活性^[3]。目前已有临床研究分析血浆 FDP 或 D-二聚体水平与 ACS 患者短期预后的相关性,但是这些研究结果以单项指标来评估 ACS 患者短期预后结局,其准确性较差^[4]。故本研究通过分析血浆 FDP、D-二聚体水平与 ACS 患者短期预后的相关性,为临床诊疗提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 2 月至 2015 年 11 月我院收治的 ACS 患者 154 例,其中男 85 例,女 69 例,平均年龄 59.2 ± 6.8 岁;其中 ST 段抬高型急性心肌梗死 51 例,非 ST 段抬高型急性心肌梗死 22 例,不稳定型心绞痛 81 例;所有患者均签署知情同意书。入选标准:(1)诊断标准参照中华医学会心血管分会制定的《冠心病的诊断和治疗指南》;(2)坚持定期随访且临床资料齐全;(3)年龄 ≤ 70 岁。排除标准:(1)近 6 个月内已接受过溶栓及介入治疗;(2)既往有脑梗死或脑梗死伴出血;(3)伴有严重心脏填塞、室性心律失常、心源性休克等疾病;(4)合并有严重肺、肝、肾等重要脏器功能不全。

1.2 研究分组

所有患者根据随访 3 个月预后结局分为两组:(1)MACE 组,75 例,随访期间有 MACE 发生;(2)非 MACE 组,79 例,随访期间未发生 MACE。两组患者均按照《冠心病的诊断和治疗指南》予以抗血小板、抗凝、扩张冠状动脉、调脂等治疗措施,两组患者出院后均遵循医嘱正规服药。

1.3 实验室指标检测

所有患者均在入院后清晨空腹抽取 5 mL 肘静脉血,3000 r/min 离心 10 min 后,分离血浆并置于-

70℃ 环境中保存。应用酶标仪(Elecsys 2010 型)采用酶联免疫吸附双抗体夹心法检测各自样本中 D-二聚体血浆浓度,所用 D-二聚体检测 ELISA 试剂盒购自美国 Roch 公司。同时血浆样本再应用全自动凝血仪检测 FDP、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比率(international normalized ratio, INR),并记录血小板计数(platelet count, PLT)。

1.4 MACE 记录

两组所有患者出院后均予以随访 3 个月,记录每位患者发生 MACE 的次数及类型。其中 MACE 定义为:心源性死亡、非致死性心肌梗死、靶血管血运重建术。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析影响随访期间 MACE 的危险因素;绘制血浆 FDP 及 D-二聚体诊断 ACS 患者 MACE 的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),并得出诊断界值、灵敏度和特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较

两组患者年龄、性别比、体质指数以及既往内科疾病史等比较均无显著性差异($P > 0.05$;表 1)。

表 1. 两组患者的一般情况比较

Table 1. Comparison of general conditions between two groups

| 项 目 | MACE 组 (<i>n</i> = 75) | 非 MACE 组 (<i>n</i> = 79) | <i>t</i> / χ^2 值 | <i>P</i> 值 |
|--------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------|------------|
| 年龄(岁) | 58.2±5.8 | 60.1±7.0 | 1.878 | 0.071 |
| 男/女(例) | 42/33 | 43/36 | 6.735 | 0.060 |
| 体质指数(kg/m ²) | 20.1±3.0 | 19.3±2.7 | 2.020 | 0.062 |
| 高血压病史(例) | 45(60.0%) | 46(58.2%) | 6.015 | 0.079 |
| 高脂血症史(例) | 27(36.0%) | 30(38.0%) | 6.712 | 0.062 |
| 糖尿病史(例) | 24(32.0%) | 25(31.6%) | 6.671 | 0.068 |

2.2 两组实验室检测指标比较

与非 MACE 组相比,MACE 组血浆 FDP 以及 D-

二聚体水平均显著增高 ($P < 0.05$; 表 2), 而 PLT、PT 及 INR 水平两组无统计学差异。

表 2. 两组实验室检测指标比较

Table 2. Comparison of laboratory test indexes in the two groups

| 指 标 | MACE 组 | 非 MACE 组 | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|------------|------------|
| FDP ($\mu\text{g/L}$) | 3.96 \pm 0.34 | 1.87 \pm 0.26 | 3.175 | 0.013 |
| D-二聚体 (mg/L) | 0.88 \pm 0.19 | 0.24 \pm 0.13 | 3.629 | 0.006 |
| PLT ($\times 10^9/\text{L}$) | 15.3 \pm 2.2 | 17.9 \pm 3.0 | 2.208 | 0.057 |
| PT (s) | 14.1 \pm 1.3 | 13.5 \pm 1.6 | 2.114 | 0.071 |
| INR | 1.29 \pm 0.32 | 1.17 \pm 0.21 | 2.161 | 0.062 |

2.3 多因素 Logistic 回归分析

以 ACS 患者是否发生 MACE 为应变量, 以血浆 FDP、D-Dime、PLT、PT 和 INR 水平为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 血浆 FDP 和 D-二聚体是 ACS 患者发生 MACE 的危险因素 ($P < 0.05$; 表 3)。

表 4. FDP 和 D-二聚体对 ACS 患者发生 MACE 的预测价值

Table 4. Predictive value of FDP and D-dimer for MACE occurrence in patients with ACS

| 指 标 | ROC 曲线下面积 | 最佳临界值 | 灵敏度 | 特异度 | 准确度 | <i>P</i> 值 |
|-----------|-----------|--------------------------|-------|-------|-------|------------|
| FDP | 0.682 | 2.54 ($\mu\text{g/L}$) | 72.1% | 38.4% | 51.8% | 0.028 |
| D-二聚体 | 0.796 | 0.61 (mg/L) | 59.4% | 61.5% | 42.4% | 0.014 |
| FDP+D-二聚体 | 0.857 | - | 67.9% | 76.5% | 69.1% | 0.023 |

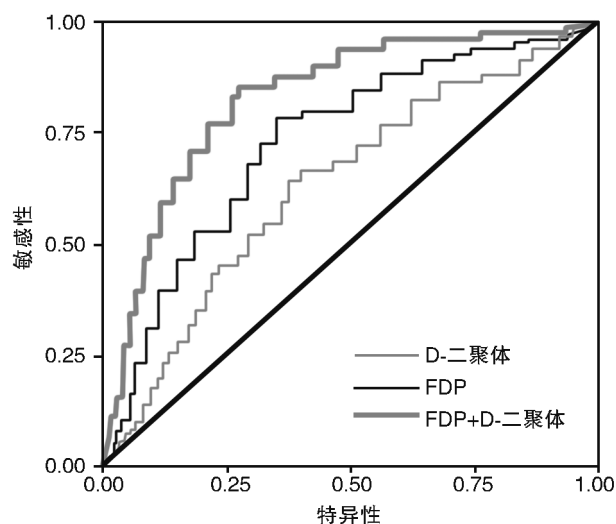


图 1. FDP 和 D-二聚体预测 ACS 患者发生 MACE 的 ROC 曲线

Figure 1. ROC curve of FDP and D-dimer predicting MACE occurrence in patients with ACS

表 3. 影响 ACS 患者 MACE 的多因素 Logistic 回归分析

Table 3. Multivariate Logistic regression analysis of influencing MACE in patients with ACS

| 项 目 | β | SE | Wald χ^2 值 | OR(95%CI) | <i>P</i> 值 |
|-------|---------|-------|-----------------|---------------------|------------|
| FDP | 1.475 | 0.014 | 6.354 | 4.371(2.901~9.365) | 0.033 |
| D-二聚体 | 2.246 | 0.006 | 8.752 | 9.456(4.867~12.106) | 0.009 |
| PLT | 0.031 | 0.241 | 4.632 | 1.032(0.598~1.927) | 0.092 |
| PT | 0.196 | 0.183 | 5.809 | 1.217(0.423~2.142) | 0.083 |
| INR | 0.387 | 0.060 | 4.778 | 1.473(0.866~2.112) | 0.072 |

2.4 FDP 和 D-二聚体对 ACS 患者发生 MACE 的预测价值

血浆 FDP 和 D-二聚体预测 ACS 患者发生 MACE 的 ROC 曲线下面积分别为 0.682 和 0.796 ($P = 0.028, P = 0.014$; 表 4、图 1)。以 $\text{FDP} \geq 2.54 \mu\text{g/L}$ 和 $\text{D-二聚体} \geq 0.61 \text{ mg/L}$ 为切点, ROC 曲线下面积为 0.857, 对判断 MACE 发生的灵敏度为 67.9%, 特异度为 76.5%, 准确度为 69.1%。

3 讨 论

尽管近年来众多临床试验的结果极大推动了 ACS 治疗措施的进步, 但是临床流行病学调查显示 ACS 患者短期随访期间的 MACE 发生率控制仍不理想。目前公认, 改善 ACS 患者短期预后的主要措施是较为准确的评估危险人群, 及早干预^[5]。国内外已有多种临床研究探讨 N 端 B 型利钠肽原、C 反应蛋白、氧化型低密度脂蛋白等标记物对 ACS 患者短期预后的预测价值^[6], 但各自的敏感性或特异性均不理想, 因此临床缺乏适宜的指标预测 ACS 患者短期发生 MACE 的可能性。

正常生理状态下, 冠状动脉内凝血与纤溶系统保持着动态平衡, 而 ACS 患者体内血液处于高凝状态, 血液黏稠度高, 易形成血栓, 表现为急性冠状动脉事件^[2]。研究显示血浆 FDP、D-二聚体、纤维蛋白原等标记物与体内凝血和纤溶系统活性呈正相

关关系,随冠状动脉病变的严重程度增加而显著增加^[7]。D-二聚体血浆水平能有效且特异性地反映循环凝固性增高以及继发性纤维溶解亢进程度,其血浆水平越高表示机体内纤维蛋白形成和溶解的程度越高^[8]。近年来有研究证实高血浆 D-二聚体水平会激活单核细胞产生并释放白细胞介素 6,因此认为是冠状动脉事件风险强的预测因子^[9]。血浆 FDP 水平能间接反映体内纤溶酶的活性^[10],尽管近年多项临床研究发现,FDP、D-二聚体与 ACS 患者预后 MACE 发生具有相关性^[7],然而这些研究大多是单独检测 FDP 或 D-二聚体,部分研究是将 FDP 或 D-二聚体与其他标记物联合检测,临床实践显示其对 ACS 患者短期预后的预测价值均有限。因此本研究通过联合检测 ACS 患者的血浆 FDP、D-二聚体水平,以评估其对 ACS 患者短期预后的临床价值。

本研究根据随访 3 个月的预后结局将研究对象进行分组,以随访期间发生 MACE 事件作为分组依据,为保证本研究的偏倚最小,对两组患者的一般指标进行比较,结果显示不存在差异,同时两组患者治疗均严格遵循指南标准,减少治疗方案不同导致的系统误差。研究结果显示,随访期间发生 MACE 的 ACS 患者血浆 FDP、D-二聚体水平均显著高于未发生 MACE 的 ACS 患者,这表明 ACS 患者随访期间是否发生 MACE 与患者血浆 FDP、D-二聚体水平存在相关性,而与此相对的是,与患者 PLT、PT 及 INR 水平没有显著相关性。进一步应用多因素 Logistic 回归分析也证实,血浆 FDP、D-二聚体是 ACS 患者发生 MACE 的独立危险因素。既往研究提示单独应用血浆 FDP 或 D-二聚体指标对 ACS 患者 MACE 发生的预测价值有限,本研究也证实 FDP 或 D-二聚体指标单独检测对评估患者 MACE 发生的准确度均不理想,而血浆 FDP、D-二聚体指标联合检测,且以 $FDP \geq 2.54 \mu\text{g/L}$ 和 $D\text{-二聚体} \geq 0.61 \text{ mg/L}$ 为预测标准,则对 ACS 患者 MACE 发生的准确度有较大的提升,接近 70%,说明血浆 FDP、D-二聚体指标联合检测能较好的预测 ACS 患者发生 MACE 的可能性。然而本研究的样本量较小,同时并非前瞻性研究,因此本研究结果仍需要大样本前瞻性多中心的临床研究进一步验证。

[参考文献]

- [1] Xiong WX, Shen Y, Dai DP, et al. Clinical utility of the ratio between circulating fibrinogen and fibrin (ogen) degradation products for evaluating coronary artery disease in type 2 diabetic patients[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(6): 727-732.
- [2] Ghanavatian S, Stein RA, Atar D, et al. The course of D-dimer, high-sensitivity C-reactive protein and pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-elevation myocardial infarction [J]. Clin Lab, 2011, 57 (9-10): 771-776.
- [3] Akgul O, Uyarel H. D-dimer: a novel predictive marker for cardiovascular disease[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(5): 4930-931.
- [4] Akgul O, Uyarel H, Pusuroglu H, et al. Predictive value of elevated D-dimer in patients undergoing primary angioplasty for ST elevation myocardial infarction[J]. Blood Coagul Fibrin, 2013, 24(7): 704-710.
- [5] Nichenametta G, Thomas VS. Evaluation of serum pregnancy associated plasma protein-A & plasma D-dimer in acute coronary syndrome [J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(1): BC01-BC03.
- [6] Masuzawa Y, Mori M, Hara T, et al. Elevated D-dimer level is a risk factor for coronary artery lesions accompanying intravenous immunoglobulin-unresponsive Kawasaki disease [J]. Ther Apher Dial, 2015, 19(2): 171-177.
- [7] Sarli B, Akpek M, Baktir AO, et al. Impact of D-dimer level on postinterventional coronary flow and in-hospital MACE in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Herz, 2015, 40(3): 507-513.
- [8] Ghanavatian S, Stein RA, Atar D, et al. The course of D-dimer, high-sensitivity C-reactive protein and pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-elevation myocardial infarction [J]. Clin Lab, 2011, 57 (9-10): 771-776.
- [9] Matsumoto M, Sakaguchi M, Okazaki S, et al. Relationship between plasma D-dimer level and cerebral infarction volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. Cerebrovasc Dis, 2013, 35(1): 64-72.
- [10] Ferreira CN, Carvalho MG, Reis HJ, et al. Hyper-coagulable profile with elevated pro-thrombotic biomarkers and increased cerebro- and cardio-vascular disease risk exist among healthy dyslipidemic women [J]. Curr Neurovasc Res, 2014, 11(2): 142-148.

(此文编辑 曾学清)