

· 老年人血栓与出血专栏 ·

## 血浆 D-二聚体在预测心房颤动患者血栓形成中的应用价值

赵韶盼, 刘剑锋, 刘 源, 任杰峰, 骆雷鸣\*

(解放军总医院南楼心血管内科, 北京 100853)

**【摘要】** 血浆 D-二聚体是纤维蛋白降解产物, 反映机体凝血后继发纤维蛋白溶解状态的一个敏感而又特异的指标, 可作为预测血栓形成的一个重要指标。研究表明, 血浆 D-二聚体既可预测心房颤动(房颤)患者血栓形成, 又有一定的指导抗凝治疗的价值。本文就血浆 D-二聚体对房颤患者血栓形成预测的作用及临床价值进行综述。

**【关键词】** D-二聚体; 心房颤动; 血栓

**【中图分类号】** R541.7

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.10.182

## Application of plasma D-dimer in prediction of thrombosis in atrial fibrillation patients

ZHAO Shao-Pan, LIU Jian-Feng, LIU Yuan, REN Jie-Feng, LUO Lei-Ming\*

(Department of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

**【Abstract】** As a sensitive and specific indicator for coagulation and secondary fibrinolysis, plasma D-dimer, a fibrin degradation product, can be used as an important indicator for the prediction of thrombosis. Evidence showed that the plasma D-dimer can not only predict thrombosis in the patients with atrial fibrillation, but also be of a certain value to guide the anticoagulant therapy. In this article, we reviewed the predictive role of plasma D-dimer for thrombosis and its clinical value in the patients with atrial fibrillation.

**【Key words】** D-dimer; atrial fibrillation; thrombus

Corresponding author: LUO Lei-Ming, E-mail: lleim@sina.com

心房颤动(简称房颤)是临床上最常见的心律失常之一。2011 年的美国心脏病学会基金会(American College of Cardiology Foundation, ACCF)/美国心脏协会(American Heart Association, AHA)/美国心律协会(Heart Rhythm Society, HRS)指南<sup>[1]</sup>中指出,人群中房颤的患病率大概在 0.4%~1%, 预计未来 50 年房颤患者将增加 1 倍。在老年人中,房颤的发病率更高,且随着年龄的增加,房颤患病率呈逐渐上升趋势,≥65 岁人群房颤患病率约为 5%, ≥75 岁可达 10%<sup>[2]</sup>。由于预期寿命的延长,以及临床上大量无症状性房颤患者的存在,房颤的患病率可能被大大低估了。当前,房颤已经成为影响人类健康的重大问题。

### 1 房颤患者血栓预测的重要性及其预测手段

房颤引起的血流动力学异常,是左心房内血栓形成的重要病理生理基础。房颤患者心房内的血栓

脱落,引发缺血性脑卒中、体循环栓塞等严重并发症,有着极高的致残率和致死率。研究表明,房颤患者发生血栓栓塞相关事件的风险,每年约为 2%<sup>[3]</sup>。房颤时,缺血性脑卒中的发病率较窦性心律增加 4~5 倍<sup>[4]</sup>。Vemmos 等<sup>[5]</sup>对 1042 例缺血性脑卒中患者的调查发现,心源性栓子形成的栓塞占 32.1%,是缺血性脑卒中的最主要病因之一。胡大一等<sup>[6]</sup>的中国房颤住院病例多中心对照研究显示,房颤住院患者的脑卒中发病率高达 24.8%。

因此,预防房颤患者的血栓形成显得尤为重要。经食管超声心动图(trans-esophageal echocardiography, TEE)是目前诊断左心房内血栓的“金标准”,但由于血栓形成的动态过程、技术要求及半侵入式的检查方式等因素,并没有作为常用的检查项目。

研究发现,CHADS<sub>2</sub> 评分系统[充血性心力衰竭 congestive heart failure) 1 分;高血压(hypertension) 1 分;年龄 ≥ 75 岁(age ≥ 75) 1 分;糖尿病(diabetes

mellitus) 1分; 脑卒中或短暂性脑缺血发作病史 (stroke or TIA) 2分, 满分共6分], 预测房颤血栓栓塞事件的敏感度和特异度都不够高<sup>[7]</sup>, 改良后的CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分系统[充血性心力衰竭 (congestive heart failure) 1分; 高血压 (hypertension) 1分; 年龄 $\geq 75$ 岁 (age  $\geq 75$  years) 2分; 糖尿病 (diabetes mellitus) 1分; 脑卒中或短暂性脑缺血发作或体循环栓塞病史 (stroke or TIA or systemic embolism) 2分; 血管疾病 (vascular disease) 1分; 年龄65~74岁 (age 65-74 years) 1分; 女性 (sex category) 1分, 满分共10分], 也难以高精度地预防血栓栓塞事件, 特别是难以对近期的风险做出预报。近年生物标志物的检测技术得以显著提高, 简单易行, 并可动态评价, 在房颤的血栓预测中具有重要的作用。依照生物标志物的基线和演变, 预测血栓栓塞风险, 还有助于指导临床的抗凝血治疗, 进一步降低血栓栓塞的风险。目前, 血浆D-二聚体 (D-dimer) 已经在临床上广泛应用, 反映纤维蛋白单体经活化因子Ⅷ交联后, 再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物的血浆浓度。D-二聚体反映机体的纤维蛋白溶解系统 (fibrinolysis system) 活化强度, 间接反映体内的血栓形成, 具有一定的预测血栓栓塞风险的价值<sup>[8]</sup>。

## 2 血浆D-二聚体对房颤时血栓形成及其并发症的预测作用

血浆D-二聚体, 作为纤溶系统的重要组成部分, 是纤维蛋白单体交联后的特异性降解产物。D-二聚体是反映机体凝血与纤溶系统平衡的敏感和特异性指标, 可作为反映体内凝血和纤溶系统双重活化的重要分子标志物。当机体发生血管内血栓形成及继发纤溶系统活化后, 便会有血浆D-二聚体浓度升高。升高的血浆D-二聚体来源于机体继发纤溶活性增强后纤维蛋白单体交联后的降解产物, 间接反映血管内的血栓形成。因此, 血浆D-二聚体水平, 可作为反映血栓形成的一个重要指标<sup>[9-11]</sup>。

血浆D-二聚体在预测房颤血栓形成及其并发症中的作用, 已经受到了人们的重视。一些研究表明<sup>[12-14]</sup>, 测定血浆D-二聚体的水平, 能在房颤患者中筛查出血栓高风险的个体。房颤患者与窦性心律的个体比较, 血浆D-二聚体水平显著升高。Lip等<sup>[12]</sup>研究发现, 阵发性房颤组的血浆D-二聚体水平, 显著高于慢性房颤及窦性心律组 ( $P < 0.001$ ), 与血栓栓塞症的发生风险一致。慢性房颤患者, 血浆D-二聚体水平也升高, 伴随着血栓栓塞事件风

险的增加。RE-LY研究<sup>[15]</sup>中, Siegbahn等分析了6202例房颤患者的基线血浆D-二聚体水平, 发现随基线血浆D-二聚体水平升高, 脑卒中发生率明显上升 (D-dimer  $< 298 \mu\text{g/L}$ , 0.64%; D-dimer 298~473  $\mu\text{g/L}$ , 1.38%; D-dimer 474~822  $\mu\text{g/L}$ , 1.71%; D-dimer  $> 822 \mu\text{g/L}$ , 2.00%;  $P = 0.0007$ )。另外, 对于全身性栓塞、心血管死亡和大出血事件的分析, 也得出同样结论。

因此, 血浆D-二聚体水平可能与心房血栓的存在相关, 并可预测房颤血栓形成及主要不良预后和死亡, 是临床中预测房颤血栓相关事件不可或缺的一项检测指标。

## 3 血浆D-二聚体在房颤及抗栓治疗中的价值

房颤患者具有较高的栓塞风险, 其血流动力学异常导致左心房血栓形成, 血栓脱落引发各类血栓栓塞事件和脑卒中。因此, 房颤患者需要长期服用抗凝药[华法林 (warfarin)、利伐沙班 (rivaroxaban)、达比加群酯 (dabigatran etexilate) 等]来降低血栓栓塞风险<sup>[16]</sup>。一项针对245例非瓣膜性心房颤动患者连续用华法林的单中心、前瞻性研究显示, D-二聚体可作为评价抗凝治疗预防心房颤动血栓栓塞事件的价值标志物<sup>[17]</sup>。Enta等<sup>[18]</sup>报道, D-二聚体不仅可以预测非瓣膜性房颤时的血栓栓塞事件, 已接受抗凝血药物治疗的房颤患者, 高水平的D-二聚体仍是栓塞事件的强预测因子。常规剂量的华法林抗凝血治疗后, D-二聚体水平会降低, 但超低剂量的华法林 (1 mg) 或负荷剂量的阿司匹林 (aspirin; 300 mg) 治疗后, D-二聚体水平并未下降<sup>[19]</sup>, 提示D-二聚体水平的变化, 可以反映抗凝血药物治疗的效应。Yamamoto等<sup>[20]</sup>发现, 在长期接受华法林抗凝血治疗的患者中, 凝血酶原时间-国际标准化比值 (international normalized ratio of prothrombin time, PT-INR) 水平, 并不能预测缺血性脑卒中风险, 而D-二聚体水平却可以很好地预测脑卒中的发生。不仅如此, 血浆D-二聚体水平还与脑梗死面积、梗死程度、脑卒中预后等均呈正相关 (梗死面积,  $r = 49$ ,  $P < 0.05$ ; 梗死程度,  $r = 54$ ,  $P < 0.05$ ; 脑卒中预后,  $r = 61$ ,  $P < 0.01$ ), 不与PT-INR相关 ( $r = 27$ ,  $P = 0.23$ )。因此, 长期服用华法林治疗时, 监测血浆D-二聚体水平十分重要。

房颤复律后, 存在着一定的血栓栓塞危险, 若房颤持续48 h以后才进行转复, 风险更大。目前认为, 复律后的血栓栓塞风险较复律前升高, 但其确切

的机制尚未明确。复律后若出现血浆 D-二聚体水平升高,表明复律后的血栓事件风险增大<sup>[21]</sup>。另一些研究表明,房颤复律后和抗凝血治疗期间,D-二聚体还对高凝血状态(血栓前状态)具有量化的预测价值<sup>[22,23]</sup>。

目前,已有研究评价了血浆 D-二聚体检测在房颤血栓风险评估、抗凝血治疗指导、复律后的血栓风险监测中的应用价值,表明血浆 D-二聚体水平和血栓栓塞风险存在高度密切的关联性。这些研究结果为血浆 D-二聚体在房颤患者血栓栓塞风险评估、抗栓治疗指导方面提供了重要的参考价值。

#### 4 血浆 D-二聚体结合临床相关资料,提高了对房颤血栓风险的预测价值

当前,血浆 D-二聚体检测,不仅预测房颤血栓栓塞风险和指导抗栓治疗,还常用于深静脉血栓的筛查,结合静脉超声显著提高了深静脉血栓的检出率。另外,血浆 D-二聚体检测对于动脉系统血栓事件的预测,包括急性心肌梗死、缺血性脑卒中,也具有一定的临床价值,被广泛用于急救和急诊手术中<sup>[24,25]</sup>。

研究显示,D-二聚体检测联合其他临床指标,可以提高对于房颤血栓风险的预测价值。Nozawa 等<sup>[26]</sup>报道,血浆 D-二聚体水平 < 150 μg/L 时,对于无临床危险因素的房颤患者,血栓栓塞的风险极低(0.7%),而当血浆 D-二聚体水平 > 150 μg/L 时,血栓栓塞的风险则随之升高(3.8%)。目前,房颤脑卒中风险评估体系中,CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分系统应用最广泛,但有证据表明,对疑有血栓形成的患者,性别及年龄匹配的血浆 D-二聚体水平,能更好地进行风险分层。因此,在进行房颤脑卒中及体循环栓塞的危险分层时,将性别及年龄匹配的 D-二聚体作为一项因素加以考虑,可以提高预测和危险分层的精确性<sup>[27]</sup>。Christersson 等<sup>[28]</sup>进行的一项针对 18 201 例房颤患者的 ARISTOTLE 研究显示,加入 D-二聚体水平检测后,CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分系统对脑卒中及体循环栓塞的评分指数,从 0.646 提高到 0.655,对死亡风险的预测也从 0.598 提高到 0.662。此外,D-二聚体水平还提高了 HAS-BLED 评分系统[高血压(hypertension)1分;肝肾功能异常(abnormal renal/liver function)各1分;脑卒中史(stroke)1分;出血史(bleeding)1分;INR 值波动(labile INR)1分;老年(elderly, age > 65 years)1分;药物或嗜酒(drugs/alcohol concomitantly)各1分,总分9分]预测出血风险的价值,对大出血的评分指数

从 0.610 提高到 0.641。

可见,将血浆 D-二聚体同相关临床因素结合,特别是与 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc、HAS-BLED 评分系统结合,可以进一步提高对房颤时血栓事件和出血风险的预测价值。

#### 5 结 论

综上,血浆 D-二聚体作为纤溶系统的一个降解产物,反映血栓形成后的纤维蛋白的溶解活化,在房颤血栓风险的预测中具有重要价值。对于接受抗凝血治疗的房颤患者,血浆 D-二聚体升高,可能预示血栓风险未得到充分控制,积极抗凝血治疗并推迟复律治疗,可能是更安全的选择,可降低复律后脑卒中和体循环栓塞风险。另外,D-二聚体指导临床抗凝血治疗的作用,也越来越多地受到人们的重视。然而,若单一应用血浆 D-二聚体筛查血栓风险,还存在一定的漏诊率,若将血浆 D-二聚体与 CHADS<sub>2</sub>、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分系统相结合,可以提高预测的精确度。

#### 【参考文献】

- [1] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, *et al.* 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society[J]. *Am Coll Cardiol*, 2011, 50(7): 652-726.
  - [2] Seaburg L, Hess EP, Coylewright M, *et al.* Shared decision making in atrial fibrillation: where we are and where we should be going[J]. *Circulation*, 2014, 129(6): 704-710.
  - [3] Lip GY. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state[J]? *Lancet*, 1995, 346(8986): 1313-1314.
  - [4] Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, *et al.* Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates [J]. *Am J Cardiol*, 1998, 82(8A): 2N-9N.
  - [5] Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K, *et al.* The Athens stroke registry: results of a five-year hospital-based study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2000, 10(2): 133-141.
  - [6] Hu DY, Sun YH, Zhou ZQ, *et al.* A case control study on risk factors of stroke in Chinese patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Chin J Intern Med*, 2003, 42(3): 157-160.
- [胡大一, 孙艺红, 周自强, 等. 中国人非瓣膜性心房颤动脑卒中危险因素病例对照研究[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(3): 157-160.]

- [7] Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, *et al.* Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach; the Euro heart survey on atrial fibrillation[J]. *Chest*, 2010, 137(2): 263–272.
- [8] Lippi G, Cervellin G, Franchini M, *et al.* Biochemical markers for the diagnosis of venous thromboembolism: the past, present and future[J]. *Thromb Thrombolysis*, 2010, 30(4): 459–471.
- [9] Yashiro Y, Arimoto T, Hashimoto N, *et al.* Predictors of left atrial coagulation activity among paroxysmal atrial fibrillation patients[J]. *Circ J*, 2015, 79(1): 61–69.
- [10] Lu QW. Application value of D-dimer in the diagnosis of DIC[J]. *Guangxi Med*, 2002, 24(2): 233–234. [卢秋维. D-二聚体测定在 DIC 诊断中应用价值探讨[J]. *广西医学*, 2002, 24(2): 233–234.]
- [11] Somloi M, Tomcsanyi J, Nagy E, *et al.* D-dimer determination as a screening tool to exclude atrial thrombi in atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92(1): 85–87.
- [12] Lip GY, Lowe GD, Rumley A, *et al.* Fibrinogen and fibrin D-dimer levels in paroxysmal atrial fibrillation: evidence for intermediate elevated levels of intravascular thrombogenesis[J]. *Am Heart J*, 1996, 131(4): 724–730.
- [13] Danese E, Montagnana M, Cervellin G, *et al.* Hypercoagulability, D-dimer and atrial fibrillation: an overview of biological and clinical evidence[J]. *Ann Med*, 2014, 46(6): 364–371.
- [14] Inoue H, Nozawa T, Okumura K, *et al.* Prothrombotic activity is increased in patients with nonvalvular atrial fibrillation and risk factors for embolism[J]. *Chest*, 2004, 126(3): 687–692.
- [15] Siegbahn A, Oldgren J, Andersson U, *et al.* D-dimer and factor VII a in atrial fibrillation — prognostic values for cardiovascular events and effects of anticoagulation therapy. A RE-LY substudy[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(5): 921–930.
- [16] Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin *versus* low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: stroke prevention in atrial fibrillation III randomised clinical trial [J]. *Lancet*, 1996, 348(9028): 633–638.
- [17] Saranaga T, Kohsaka S, Ogawa S. D-dimer levels in combination with clinical risk factors can effectively predict subsequent thromboembolic events in patients with atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy[J]. *Cardiology*, 2010, 117(1): 31–36.
- [18] Enta K, Iwade K, Aozaki M, *et al.* Predictive value of coagulative molecular markers for thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: prospective five-year follow-up study[J]. *J Cardiol*, 2004, 44(6): 223–232.
- [19] Lip GY, Lip P, Zarifis J, *et al.* Fibrin D-dimer and thrombomodulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. Effects of introducing ultralow-dose warfarin and aspirin[J]. *Circulation*, 1996, 94(3): 425–431.
- [20] Yamamoto R, Nakae Y, Tanaka F, *et al.* D-dimer *versus* international normalized ratio of prothrombin time in ischemic stroke patients treated with sufficient warfarin [J]. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(7): 1781–1785.
- [21] Gallagher MM, Hennessy BJ, Edvardsson N, *et al.* Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: association with low intensity of anticoagulation at the time of cardioversion[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(5): 926–933.
- [22] Hatzinikolaou-Kotsakou E, Hatseras DI. The potential of D-dimer levels as a useful clinical marker of clotting state after the return of sinus rhythm[J]. *Future Cardiol*, 2006, 2(1): 55–61.
- [23] Hatzinikolaou-Kotsakou E, Kartasis Z, Tziakas D, *et al.* Clotting state after cardioversion of atrial fibrillation: a haemostasis index could detect the relationship with the arrhythmia duration [J]. *Thromb J*, 2005, 3(1): 1–6.
- [24] Jia Z, Jiang G, Tian F, *et al.* Early endovascular treatment of superior mesenteric occlusion secondary to thromboemboli[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2014, 47(2): 196–203.
- [25] Acosta S, Nilsson TK, Björck M. Preliminary study of D-dimer as a possible marker of acute bowel ischaemia[J]. *Br J Surg*, 2001, 88(3): 385–388.
- [26] Nozawa T, Inoue H, Hirai T, *et al.* D-dimer level influences thromboembolic events in patients with atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2006, 109(1): 59–65.
- [27] Lippi G, Bonfanti L, Saccenti C, *et al.* Causes of elevated D-dimer in patients admitted to a large urban emergency department[J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(1): 45–48.
- [28] Christersson C, Wallentin L, Andersson U, *et al.* D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation — observations from the ARISTOTLE trial[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 12(9): 1401–1412.

(编辑: 周宇红)