

D-二聚体 & FDP · AT-III的临床检验

上海交通大学附属瑞金医院
上海市血液学研究所 王鸿利

- D-二聚体和FDP的临床检验
- AT-III的临床检验

D-二聚体
FDP >>>

AT-III >>>



上海太阳生物技术有限公司
SHANGHAI SUN BIOTECH CO.;LTD

目 录

D-二聚体和 FDP 的临床检验

- 一、D-二聚体和 FDP 测定的影响因素 2
- 二、D-二聚体和 FDP 测定的临床意义 9
- 三、D-二聚体测定的量值判断与临床决策 14

AT-III 的临床检验

- 一、AT-III 测定的影响因素 18
- 二、AT-III 测定的临床意义 21

D-二聚体和FDP的临床检验

上海交通大学附属瑞金医院 王鸿利
上海市血液学研究所

人体内的纤维蛋白原在纤溶系统激活后产生的纤溶酶的作用下，降解形成B β 1~42肽键，A、B、C、H极附属物以及X、Y、D、E碎片，称为纤维蛋白原降解产物（FgDP）。

人体内的纤维蛋白原 α （A）链和 β （B）链在凝血酶的作用下，先后释放出纤维蛋白肽A（FPA）和肽B（FPB），剩余部分分别称为纤维蛋白I（Fb-I）和纤维蛋白II（Fb-II）。在纤溶酶的作用下，Fb-I被降解成B β 1~42肽键，A、B、C、H极附属物以及X'、Y'、D、E'碎片，Fb-II被降解成B β 15~42肽键，A、B、C、H极附属物以及X'、Y'、D、E'碎片；同时Fb-I和Fb-II可自行聚合成可溶性纤维蛋白单体聚合物（sFMC）。在FXIIIa和Ca²⁺作用下，Fb-I和II形成交联纤维蛋白；在纤溶酶作用下，交联的纤维蛋白除降解产生碎片X'、Y'、D和E'外，还生成D-二聚体（D-Dimer，DD）、 γ - γ 二聚体、复合物1（DD/E）、复合物2（DY/YD）、复合物3（YY/DXD）等。非交联纤维蛋白和交联纤维蛋白降解产生的碎片、二聚体、多聚体和复合物等统称为纤维蛋白降解产物（FbDP）。

纤维蛋白原和纤维蛋白被降解，所产生的各种碎片、二聚体、多聚体及复合物，即FgDP和FbDP统称为纤维蛋白（原）降解产物（FDP）^[1]。

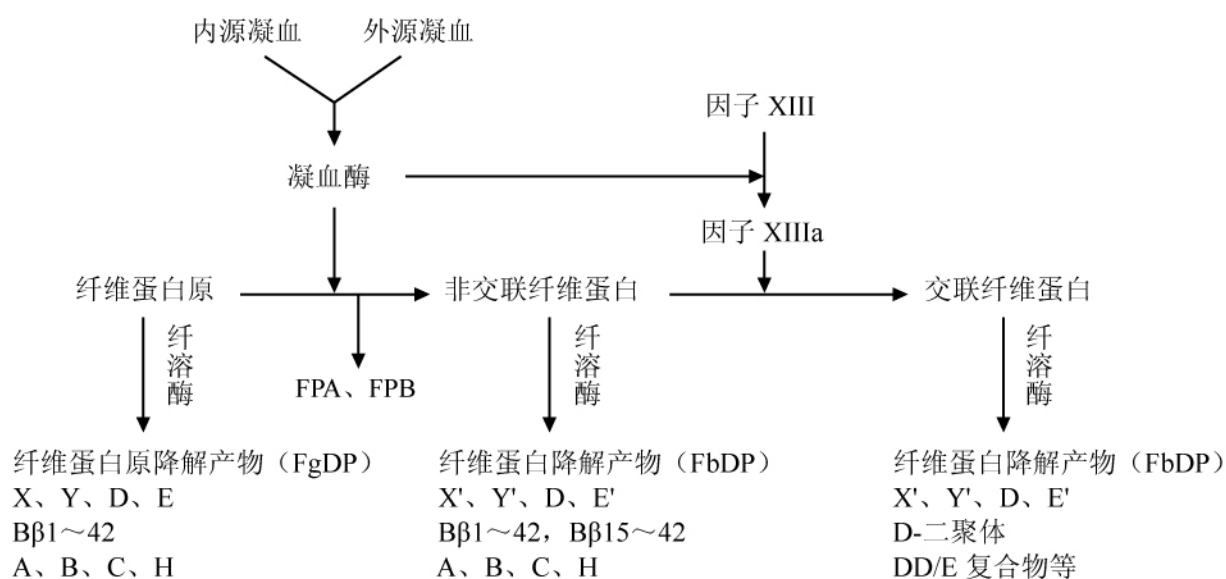


图1 D-二聚体和FDP产生机制

一、D-二聚体和FDP测定的影响因素

D-二聚体和FDP反映受检者体内凝血-纤溶系统活化状况，与多种疾病密切相关。在临床检测过程中，它们受到诸多因素的影响，常会造成假阳性或假阴性的结果，而降低临床应用的敏感性和特异性，直接影响临床的诊断。对D-二聚体和FDP检测及疾病诊断可能产生影响的多种因素进行归类，常见的有受检者状态、标本采集、抗凝剂、检测试剂盒和仪器、检测方法、操作者技术、干扰物质等七方面的因素，现分别简述如下：

1、受检者状态的影响

受检者的状态，如年龄大小、妊娠时期、生理变化、所患疾病、饮食改变、服用药物等会影响D-二聚体和FDP的检测结果，在采集血标本时，若未注意到这些因素，易对结果做出错误的判断。

随年龄的增长特别是老年人D-二聚体的水平有所升高，与年轻人相比有显著性差别。随孕期的延长妊娠妇女的D-二聚体水平也升高，且双胎妊娠升高的更明显^[2]。剧烈运动，可使组织纤溶酶原激活物（t-PA）大量释放到血循环致使纤溶酶活性增高^[5]，月经期妇女，纤溶活性也明显增高。

在脑血管卒中、溶血栓治疗、严重感染、脓毒血症、组织坏疽、先兆子痫、甲状腺功能减低、重症肝病、结节病等情况下，常有凝血和纤溶系统的激活，也可见D-二聚体和FDP升高。另外，有些情况则会使D-二聚体检测偏低，而出现假阴性的结果，如既往血栓患者的D-二聚体水平低于新近发生血栓患者的水平，小血栓的D-二聚体水平低于大血栓，导致有一些时间较长的小血栓会出现D-二聚体阴性的结果；D-二聚体对远端小血栓的敏感性低，如果患者的临床症状不明显，D-二聚体也可能出现假阴性。因此，在进行某种疾病诊断时，应考虑病人已患疾病及病情对诊断的影响^[2]。

食物的摄入，对纤溶系统的活性也会造成影响。有研究表明^[6]多食用高脂肪食物，造成高脂血症的患者，血管内皮细胞受损，t-PA的合成和释放相对减少，血浆t-PA活性明显降低；另外在高脂状态下纤溶酶原激活抑制物-1（PAI-1）分泌增多和富含甘油三酯（TG）的脂蛋白对PAI-1有运输作用，高脂血症患者的PAI-1也明显增高。因而，高脂血症患者纤溶系统活性受到抑制，血浆D-二聚体和FDP与对照组相比，结果常偏低，易造成假阴性。也有报道，饮酒者较不饮酒者D-二聚体水平有显著升高^[7]。

尿激酶（UK）、链激酶（SK）、葡激酶（SaK）和基因重组组织型纤溶酶原激活物（rt-PA）等能直接将纤溶酶原转变为纤溶酶，促使体内纤维蛋白溶解系统活性的增强；口服避孕药和雌激素能增加凝血活性，降低纤溶活性；肝素则可促进t-PA的释放，而增强纤溶活性。也有研究证实^[8]某些抗高血压药物（如氯沙坦）可以降低高血压病患者的PAI-1活性，升高t-PA活性。因此，在检测血浆D-二聚体和FDP时，应充分考虑患者所服药物对检测结果的影响。

2、标本采集的影响

标本必须按照规定方法采集（参照NCCLS H2I-A2文件，1991），以防凝血系统和纤溶系统的激活而影响检测结果。

（1）采血方法：采血时，一般要在病人空腹、安静状态下进行，以早晨07:00至09:00最为适宜，因为生物钟时间对检测指标有一定的影响。t-PA和PAI-1有较大的昼夜变化，对于多次反复采血的病人最好在同一固定时间和同一条件下采血。

采血时尽量不用止血带束扎或扎带压力要小，束缚时间要小于5min，压力大和束缚时间长会激活凝血机制，使凝血因子活性增高，内皮细胞释放t-PA，激活纤溶系统而引起纤溶活性增强，造成假阳性结果。采血人员应技术熟练，一针见血，防止组织过多损伤，纤维蛋白肽A在稍有组织损伤时，可导致结果改变。为保证实验结果的准确性，要求采用硅化或塑料注射器，其容量误差要求<10%。采血针头的长短和内径应标准化，国际上推荐使用21G1.5或20G1.5号针头。采完血后应拔掉针头，将血液沿管壁缓缓注入试管，要避免产生气泡，因为泡沫的产生可使纤维蛋白原变性。血液和抗凝剂混匀时应轻轻颠倒，避免用力振荡而破坏凝血蛋白^[4, 5]。

（2）标本的贮存：血液要求采集于塑料或硅化试管中，并采用塑料移液管分离血浆。血浆贮存在塑料或硅化、带塞子的试管中，因为玻璃可以激活因子XII，从而可以激活纤溶酶原，启动纤溶系统，而影响检测结果。

全血贮存在4~10℃不超过2h，要求在1h内分离血浆。大多数凝血试验采用乏血小板血浆，3000rpm离心10min分离，以去除全血中的血小板第3因子（PF3）、第4因子（PF4）和某些凝血因子。

不同存放温度和时间对血浆中D-二聚体和FDP的含量会有不同程度的影响。有人^[9]对12例D-二聚体的血浆标本在-20℃、4℃、20℃、32℃温度下保存进行了试验，结果显示

2h之内，上述4种温度下测定的D-二聚体结果均无变化，且4℃放置24h测定的结果也无变化。在20℃、32℃放置4h后，纤溶酶活性都有不同程度的增高，随着放置时间的延长和温度的升高，可出现假阳性结果，这表明此过程中血浆凝血因子被激活且有纤溶酶原被激活，从而导致交联纤维蛋白的形成并随之发生降解，导致D-二聚体的产生。

表1 不同条件下保存的血浆中D-二聚体测定的阳性数

时间 (h)	-20℃		4℃		20℃		32℃	
	男	女	男	女	男	女	男	女
0			0	0	0	0	0	0
2			0	0	0	0	0	0
4			0	0	2	2	2	2
6			0	0	2	2	2	2
24	0	0	0	0	6	6	6	6

因此，血浆标本在采血后最好立即送检，在2h内发出报告，如不能及时检测，应将血浆标本放置2℃~8℃冰箱保存，以免出现假阳性结果。如在24h内实验不能完成，应将血浆分装在小试管（0.5~1.0ml）中，于-20℃冰箱中快速冷冻贮存。冷冻血浆融化时，不能在室温中让其自然融化，这样会使纤维蛋白原析出和凝血因子被消耗，应将盛冷冻血浆的容器置37℃水浴中，并轻轻摇动，使其迅速融化，以免对检测结果产生影响。

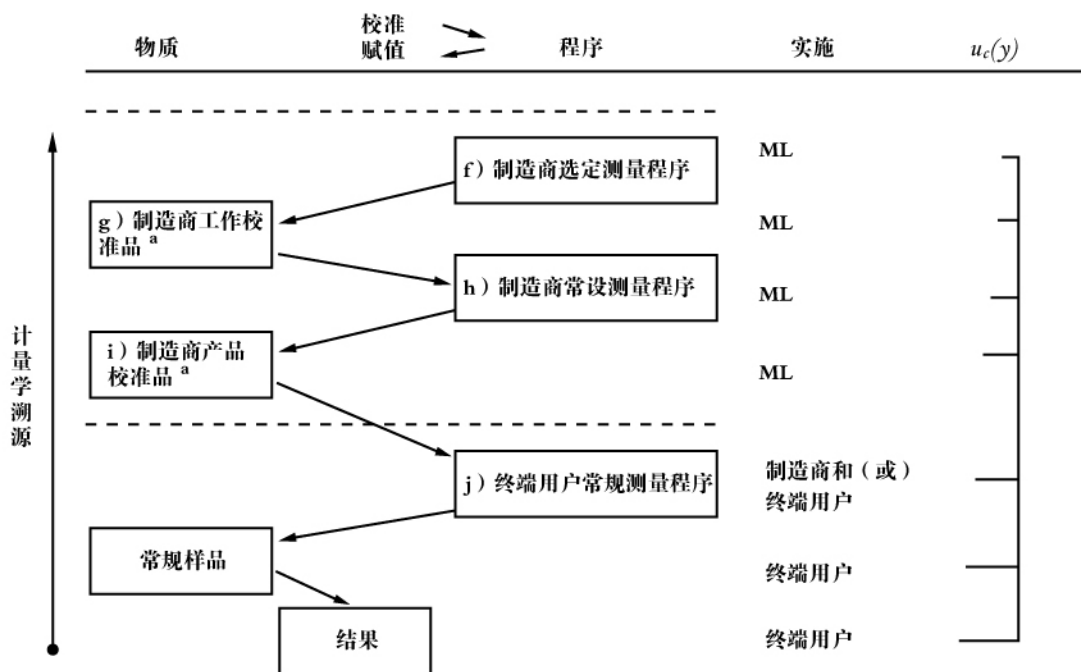
3、抗凝剂的影响

静脉采血需用含0.109mol/L枸橼酸钠抗凝管采集，枸橼酸钠与血液标本比例为1:9，抗凝剂的量要准确。如抗凝剂量减少会使D-二聚体值偏高，抗凝剂量增多会使D-二聚体值偏低，失去检测的准确性。采血完毕后及时将血液与抗凝剂轻轻混匀，以免血液凝固，但应避免剧烈震荡。

在溶血栓治疗的实验室监测中，枸橼酸钠抗凝剂会使纤溶系统激活，可致D-二聚体和FDP的定量出现偏差。在标本管中，要求使用“抗凝剂+抗纤溶剂”的抗凝剂，抗纤溶剂可选用抑肽酶，它可以抑制激肽释放酶、胰蛋白酶、糜蛋白酶、凝血因子和纤溶的活化，从而能精确地测定标本中D-二聚体和FDP的含量。实验证明^[9]含有抑肽酶的FDP血浆标本，在32℃下存放24h，FDP的测定结果仍没有变化。

4、检测试剂盒和仪器的影响

(1) 检测试剂盒：D-二聚体和FDP目前还没有国际约定的参考测量程序和校准品，根据2008-09-01实施的中华人民共和国国家标准 GB/T 21415-2008 / ISO 17511: 2003《体外诊断医疗器械 生物样品中量的测量 校准品和控制物质赋值的计量学溯源性》“5.6 具有制造商选定测量程序，但既无国际约定参考测量程序，也无国际约定校准品，不能在计量上溯源到SI的情况，原则上此种情况下的校准等级应按如下所述（见图6），它适用于如纤维蛋白降解产物（D-二聚体）...”，制造商可自己选定测量程序和工作校准品。目前，商品化的D-二聚体和FDP检测试剂品种繁多，每个厂家采用的参考测量程序和校准品溯源性的不同，将会导致检测结果存在一定差异。



^a 此校准品可以是替代的参考物质或人体样品。

图6 校准等级和向非一级制造商选定测量程序的计量学溯源

图2 D-二聚体和FDP溯源程序

由于方法学上的原因，不同试剂测定同一份血浆或全血中的D-二聚体和FDP浓度往往不具有可比性。原因包括抗体特异性差异，纤维蛋白降解片段长短不一，针对不同片段制备的单克隆抗体也不一样，抗体对同一份血浆中不同片段的结合能力也不同；比浊法测定还受到乳胶颗粒特征的影响，颗粒大小不等在聚集时吸光特性也不一样，因此不同D-二聚体和FDP试剂的差异是不可避免的。另外，文献报道的参考值通常受试人群是不同的，种族、生理、性别和年龄的差异都会造成统计结果的不同，即便使用同一种试剂，

检测不同人群时特异性竟然从24%到82%不等。D-二聚体检测结果的差异性应该在充分理解其生理特点和方法学的基础上加以分析，比如，抗体对低分子量和高分子量降解产物的检出能力不同，甚至个别抗体对交联的纤维蛋白和纤维蛋白原的降解产物之间还存在交叉反应等等。由于每种试剂所用抗体不同，因此相应的校准物也不同，目前校准物包括交联纤维蛋白凝块被消化处理后的血浆，DIC患者的混合血浆，或者高分子量纤维蛋白寡聚体制品等。制造商只选择适合其产品的校准物，但是一种定值校准物通常不会适用于另一品牌的试剂，因此，D-二聚体测定没有参考标准，方法之间校正的可能性也很低。

由于不同厂家试剂成分的不同，在试剂检测的线性范围、参考值范围等性能方面有很大差异。临床检验室应根据临床诊断目的及所使用的检测试剂和仪器，建立自己实验室的参考范围，表2显示常见厂家D-二聚体试剂盒的性能比较。

表2 常见D-二聚体试剂盒（胶乳免疫比浊法）的性能比较

厂家	参考范围 ($\mu\text{g/ml}$)	线性范围 ($\mu\text{g/ml}$)
STA	<0.5 (FEU)	0.22~4.00
ACL	<0.278 (DDU)	0.2~1.05
上海太阳	<1.0 (FEU) <0.5 (DDU)	0.5~30 0.25~15
Dade Behring	<0.2464 (DDU)	0.05~6.5
Biopool	<0.15 (DDU)	0.15~14.4

D-二聚体的报告单位，通常包括纤维蛋白原等量单位（FEU）和D-二聚体单位（DDU）两种形式。FEU是将D-二聚体的量用降解前纤维蛋白原分子的量来表示，一般情况下，用FEU表达的D-二聚体的量相当于用DDU表达的1.7~2.2倍。在D-二聚体报告方式中还包括ng/ml、 $\mu\text{g/ml}$ 和mg/l等形式，通常应该直接采用制造商提供的单位，不建议进行形式和量纲的转换。

（2）仪器：由于检测D-二聚体和FDP需要用到的是血浆样本，与凝血常规测定项目（PT、APTT、FIB、TT）使用同样的样本，因此，国际上D-二聚体和FDP测定基本上是在全自动血凝仪上进行。

5、检测方法的影响

目前，D-二聚体和FDP的检测，已发展了多种检测方法，每种方法各有其优、缺点，

由于检测方法的不同，对诊断疾病的敏感性和特异性也有很大差别。目前，市售D-二聚体和FDP检测试剂盒的检测方法主要包括胶乳凝集法、酶联免疫吸附法（ELISA）、自身红细胞凝集法、胶体金显色反应法、胶乳免疫比浊法。

（1）胶乳凝集法：经典胶乳凝集法是将被检血浆中D-二聚体或FDP与包被在乳胶颗粒上的单克隆抗体相作用，产生絮状沉淀反应进行定性或半定量测定。该法操作简便、快速，适用于床边检测（POCT），常作为筛查试验用。

（2）酶联免疫吸附法（ELISA）：ELISA法检测原理是包被抗人D-二聚体或FDP抗体与待测标本中抗原结合，加入酶标抗体后形成复合物，再加入底物呈显色反应，测得的吸光度值与标本中抗原量成正比。该法具有灵敏度高、定量准确等特点，但经典ELISA法操作步骤复杂、费时，不适合急诊使用。

（3）自身红细胞凝集法：自身红细胞凝集法采用分别针对D-二聚体和红细胞膜上表位的双抗体，当血中D-二聚体水平升高时，抗原-抗体结合的增多而导致红细胞凝集，2min内可以判断结果，为半定量的自身红细胞凝集试验。其优点是可用全血检测，省去了离心制备血浆的麻烦。

（4）胶体金显色反应法：该法是将单克隆抗体吸附在多孔薄膜并粘放在有多层吸收垫的塑料盘上，被检标本加入后即与该抗体结合，然后加入胶体金标记的抗体，在薄膜上即产生红色强度，红色强度与血浆中抗原成比例，在几分钟内即可完成。该法易受白细胞、血小板、类风湿因子、肝素及血脂等物质的干扰，特异性不强^[1]，在不同的报道中其敏感性和阴性预测值（NPV）差别较大，并且厂商和实验室的结果存在较大的差异。

（5）胶乳免疫比浊法：胶乳免疫比浊法是样本中抗原与包被在胶乳颗粒上的单克隆抗体发生抗原-抗体反应，在一定的缓冲体系中产生凝集而导致浊度增大，浊度的变化率与抗原浓度成正比。目前，已有多种全自动血凝仪用于免疫比浊法D-二聚体和FDP的检测，整个检测过程可以由仪器自动完成，检测效率高，除去准备标本的时间，一般只要5min便可报告准确的定量结果。该法有操作简便、快速、定量准确、敏感度高等优点，可满足POCT等需要，在临床研究中应用越来越广泛。

D-二聚体和FDP的各种检测方法，需要的仪器、试剂及实验室条件也有很大区别，且不同方法在敏感度和特异度方面也存在较大的差别。因此，临床检验室应根据临床诊断需要、实验室实际情况，选择适宜的测定方法，为临床医生的诊断提供可靠的证据。

6、操作者技术的影响

在实验过程中，人的因素是一个重要因素，操作不熟练或非专业人员对于检测结果来说，存在一定的风险。因此，标本检测时的操作人员应具有较熟练的操作技能及技术水平，熟练掌握仪器的基本性能、实验参数、注意事项等，严格执行操作规程，才能保证结果的准确性。

7、干扰物质的影响

D-二聚体和FDP在测定过程中易受血浆中多种干扰物质的影响，如类风湿因子（RF）、胆红素、肝素、血脂、血红蛋白等。不同测定方法和试剂，受干扰的程度也不一致。一般认为，总胆红素 $<17\mu\text{mol/L}$ ，结合胆红素 $<6.8\mu\text{mol/L}$ ，非结合胆红素 $<10.2\mu\text{mol/L}$ ，血红蛋白 $<150\text{g/L}$ ，乳糜 <1960 浊度单位，类风湿因子 $<5\text{KU/L}$ ，对测定值无影响。

研究表明^[10]，测定D-二聚体时，当血浆中类风湿因子（RF）增高时，会导致D-二聚体测定结果偏高，引起D-二聚体阳性率明显升高；此时在受检标本中加入变性抗人抗体IgG可以中和RF，以消除它对D-二聚体测定的影响（表3）。建议当临床上依据D-二聚体实验结果作为排除静脉血栓性疾病时，应排除RF的存在。

表3 RF对D-二聚体测定的影响及其标本处理前、后的比较

组别	例数 (n)	D-二聚体阳性（例）	
		Ig抗体中和前	Ig抗体中和后
RF阳性组	38	24	8
正常对照组	49	11	2
合计	87	35	10
χ^2	—	14.75	4.51
P	—	<0.005	<0.05

由此可见，在测定D-二聚体和FDP时，应考虑血浆中干扰物质对测定结果的影响，必要时应对样本进行前处理，消除干扰物质的影响，提高诊断准确率。

综上所述，D-二聚体和FDP检测的影响因素较多，容易造成假阳性或假阴性的结果，因此，不仅需要临床医生在疾病诊断的过程中充分了解这两项指标对疾病诊断的意义及其有关影响因素，而且还要求检测人员能够严格按照操作规程，尽量避免影响因素造成结果的偏差，才能保证检测结果的准确性和可靠性。

二、D-二聚体和FDP测定的临床意义

D-二聚体是纤维蛋白单体经活化因子FXIIIa交联形成纤维蛋白后，再经纤溶酶水解所产生的特异性降解产物，其水平的升高表明存在继发性纤溶亢进（如DIC）；FDP反映血循环中纤维蛋白和/或纤维蛋白原，在纤溶酶作用下所产生的多种碎片的含量，其水平的升高表明机体纤溶活性亢进（原发性纤溶和继发性纤溶）。D-二聚体和FDP的检测对于诊治凝血-纤溶系统疾病、溶血栓治疗的监测等方面有着重要的意义。

必须指出，深静脉血栓（DVT）和肺血栓栓塞（PTE）是同一疾病静脉血栓（VTE）在不同脏器中的表现。临床上，在诊断DVT时必须要考虑PTE，在诊断PTE时必须要考虑DVT，防止漏诊和误诊。

VTE患者对D-二聚体检测具有高敏感性（82%~100%），但特异性不高（32%~52%），故不能单凭D-二聚体水平升高来诊断VTE。然而，D-二聚体水平正常或低于临界值，患VTE的可能性极小，D-二聚体检测的价值就在于其有高度阴性预测值（NPV），达到99%~100%，可安全地排除VTE的存在。D-二聚体检测与VTE临床危险度评分结合应用更具合理性，它对排除中度/低度危险性的VTE更具有价值，而对高度危险性的VTE意义较小。

D-二聚体检测阴性患者，仍有极少数患者（<2%）伴静脉血栓，其原因是血栓体积很小/远端小血栓，放射线/超声检查出现阳性，临床表现与标本采集时间相隔太长（>14天），纤溶活性降低。

D-二聚体检测阳性患者不一定就有VTE，因为D-二聚体对VTE不具有特异性和阳性预测值（PPV）；而有高度敏感性和阴性预测值（NPV）。D-二聚体阳性可见于老年（>75岁）、孕妇、癌症、DIC、肝病、感染、炎症、创伤、手术、冠心病、脑卒中、溶血栓治疗等。

区分复发VTE与既往VTE非常困难。大部分急性DVT后于3个月内D-二聚体水平恢复正常。由此可见，当怀疑复发VTE时，若D-二聚体水平正常，可排除复发VTE的可能性。

1、用于排除深静脉血栓（DVT）

深静脉血栓（DVT）是临床常见的静脉系统疾病，主要原因是凝血因子的活化、静脉血流的瘀滞和静脉内膜的损伤，而导致血液非正常地在深静脉内凝结，多见于下肢静脉，临床表现常有肢体疼痛、肿胀、浅静脉曲张等症状，若下肢深静脉及主要分支广泛性阻塞，则会发生静脉性坏死，全身反应强烈，甚至引起休克，若不能及时诊断和处理，

后果极其严重。

静脉血管造影是最早应用于诊断DVT的方法，现在仍是诊断DVT的金标准。目前应用较多的是一些非侵袭性的诊断方法，如静脉加压超声（CUS）、CT和磁共振（MR）等。D-二聚体检测安全、简单、快速、经济、敏感性高。对于临床疑似DVT患者，需联合采用DVT Wells临床危险度（PCP）评分法和D-二聚体检测进行排除诊断。如果Wells评分预测可能性为中、低度，D-二聚体小于临界值的患者，则可以排除DVT；若Wells评分属于高度，需结合CUS、CT等综合考虑而做出判断，必要时施行静脉造影进行确诊，可以使整个诊断程序更安全、有效。可疑DVT的诊断程序见图3。

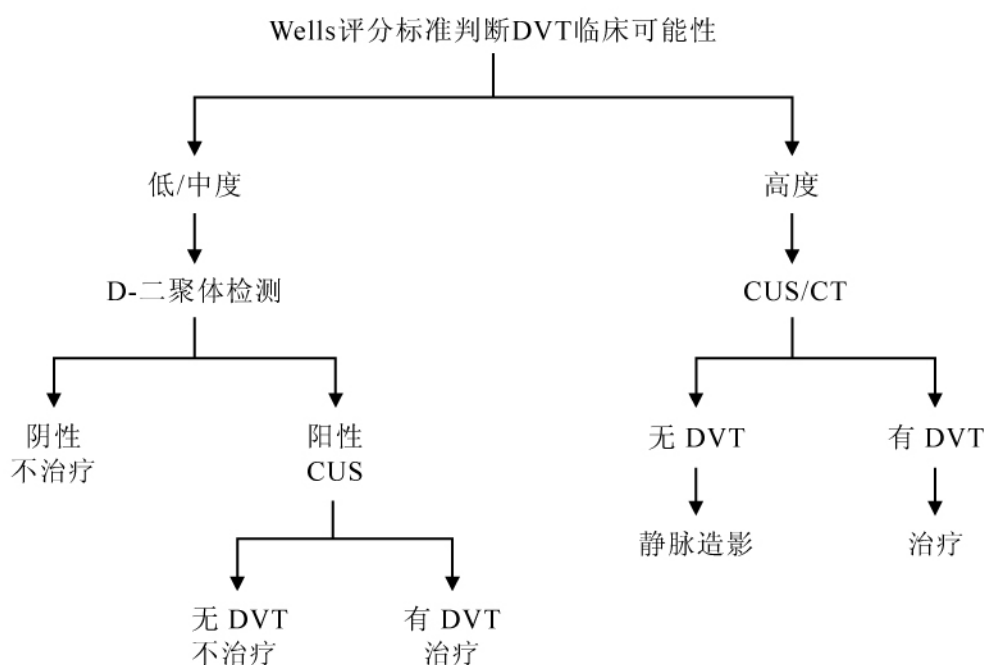


图3 可疑DVT的诊断程序

2、用于排除肺血栓栓塞（PTE）

肺血栓栓塞（PTE）是由静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所致的疾病，以肺循环和呼吸功能障碍为其主要临床和病理生理特征，常可致血栓栓塞性肺动脉高压，右心心功能不全，心肌缺血，诱发心绞痛以及呼吸功能不全，肺梗死等疾病。

由于PTE易与其他疾病相混淆，临床表现缺乏特异性，常导致临床漏诊与误诊。因此，PTE的诊断仅凭临床表现是不可靠的，诊断的“金标准”是肺动脉造影。以前常用肺通气/灌注（V/Q）闪烁扫描诊断PTE。近来，螺旋CTPA和MRPA等方法在PTE诊断中使用越来越多。

D-二聚体检测对PTE非常敏感，总结已有的文献报道，总体敏感性为90%-95%。Wells PTE评分法和D-二聚体检测同样也可用于PTE的筛选诊断。可疑PTE的诊断程序见图4。

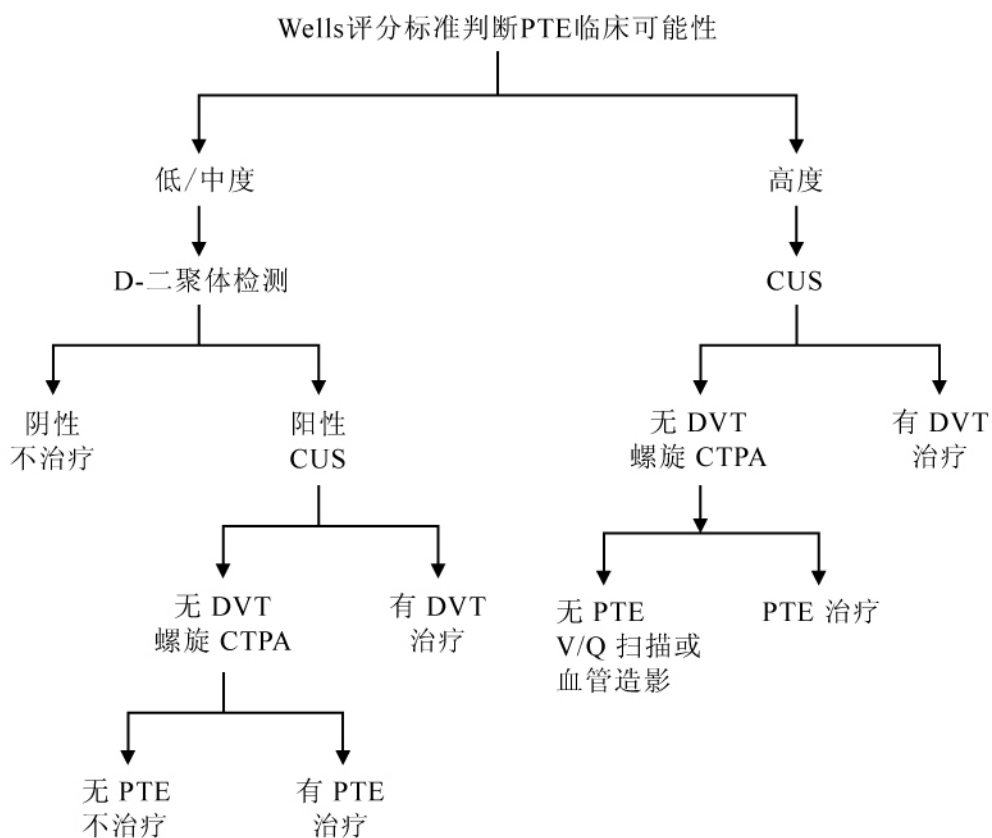


图4 可疑PTE的诊断程序

3、在DIC诊断中的意义

弥散性血管内凝血（DIC）是由于多种致病因素，导致全身微小血管内皮细胞损伤和血液凝固亢进，循环血液在全身微小血管内广泛性凝固，形成以血小板和纤维蛋白为主要成分的血栓。在此过程中消耗了大量的血小板和凝血因子，并通过内、外激活途径激活了纤溶系统。因此，DIC不是一个单独的疾病，而是一种复杂的病理生理过程和严重的获得性临床血栓-出血综合征，大多数DIC起病急骤、病情复杂、发展迅猛、诊断困难、预后凶险，若不及早诊断和有效治疗，常危及患者生命。

在DIC诊断中，一般实验指标不特异性或不敏感，表4比较不同检测指标在DIC诊断中的性能。纤溶系统激活是诊断DIC的重要指标之一，由表4可知，D-二聚体和FDP的诊断效率远远高于PT、APTT、血小板计数、纤维蛋白原和TT等。

表4 不同检测指标诊断DIC的评价

检测指标	异常标准	敏感性 (%)	特异性 (%)	诊断效率 (%)
Plt	<100×10 ⁹ /L	97	48	67
PT	延长>对照值3s	91	27	57
APTT	延长>对照值10s	91	42	57
TT	延长>对照值3s	83	60	70
Fg	<1.5g/L	22	100	65
AT	<75%	91	40	70
FDP	>10μg/ml	100	67	87
DD	>1μg/ml	91	68	80
破碎红细胞 (SC)	>2%	23	73	51

回顾性研究发现，在已确诊的82例DIC患者中，D-二聚体本身的诊断效率可达80%，如果联合D-二聚体和FDP进行诊断，效率更高，可达95%。因D-二聚体和FDP可以提供快速、特异的诊断指标，D-二聚体能够在一定程度上反映DIC的严重程度，FDP可以用于诊断确定后病情发展的监测，抗凝血酶III（AT）则有助于了解疾病的严重程度和肝素治疗的有效性，联合D-二聚体、FDP和AT检测已成为诊断DIC的最佳指标。

4、溶血栓药物治疗的监测

在溶栓药物（SK、UK、rt-PA等）的作用下，血管内的栓子被迅速溶解，血浆中D-二聚体和FDP明显增高，一般可持续7天。在治疗过程中，如果溶血栓药物用量不足，血栓未能完全溶解，D-二聚体和FDP在达峰后会维持在较高水平；而溶血栓药物用量过大，会增加出血的危险，有统计溶血栓治疗出血的发生率高达5%~30%。有人建议维持FDP在300~400μg/L，Fg在1.2~1.5g/L、TT在正常对照的1.5~2.5倍为最佳安全、有效指标。因此，对血栓性疾病患者，应制定严密的用药方案，对血浆凝血活性和纤溶活性实时监测，把握好溶血栓药物的剂量。由此可见，在溶血栓过程中于用药前、中、后动态检测D-二聚体和FDP浓度变化对监测溶栓药物的效果和安全性具有较大的临床价值。

5、对术后LMWH治疗的指导意义

研究表明，D-二聚体水平可用于调节低分子量肝素（LMWH）的剂量。一组对234例创伤/手术的患者进行了抗凝预防治疗，LMWH的基础剂量是2850IU/d，如果在术后第4天，患者的D-二聚体水平高于2μg/ml，将LMWH的剂量增加每天2次。在术后5~7天作彩

色多普勒超声检查，结果发现，高危组（臀、股骨或膝关节置换术，n=102）的D-二聚体水平明显高于中危组（膝关节的其他手术、胫骨、腓骨和足部手术，n=132）。术后第2天和第4天的D-二聚体检测对确实存在血栓危险的患者（即手术第4天以后D-二聚体水平仍高于2 μ g/ml的患者）的敏感性和特异性分别为100%和72.8%。高危组的DVT发生率为3.9%，其中近端DVT的发生率为1.96%；中危组仅一例（0.8%）发生远端DVT。这一结果显示，D-二聚体是监测术后凝血激活情况以及LMWH抗凝预防治疗的良好指标。

6、在恶性肿瘤中的意义

恶性肿瘤患者大多数伴有凝血和纤溶的异常，血浆D-二聚体往往升高，且与肿瘤浸润密切相关。在21例转移性肿瘤患者中，D-二聚体平均水平高达2 μ g/ml，远远高出正常对照组的平均水平。同时发现，升高的D-二聚体水平与单核细胞表面结合的活化蛋白C（APC）相关^[12]。

7、筛查纤溶系统活性

D-二聚体和FDP检测可作为纤溶系统活性的筛查试验，由于纤溶过度所致的出血多数是由原发性或继发性原因所引起，其检测结果可以从下列因素进行分析^[3]：

- （1）D-二聚体、FDP正常：多为正常人，提示纤溶活性正常；
- （2）D-二聚体阴性、FDP阳性：常见原发性纤溶，实际多为FDP假阳性；
- （3）D-二聚体阳性、FDP阴性：常见继发性纤溶，实际多为FDP假阴性；
- （4）D-二聚体、FDP阳性：纤维蛋白（原）同时被降解，多见于继发性纤溶（DIC）。

8、其它

D-二聚体和FDP在心血管疾病（如急性心肌梗死、不稳定性心绞痛、动脉粥样硬化、冠状动脉硬化、高血压等）、肝脏疾病、脑血管病、妊高征及先兆子痫等疾病中均会产生不同程度的变化，是疾病的严重程度、发展变化以及疗效和预后的有用指标。

三、D-二聚体测定的量值判断与临床决策

由于血栓栓塞不单作为一种独立疾病存在，除了原发性疾病并发血栓之外，外伤和手术等都会造成D-二聚体水平升高，而且年龄和生理病理状态的影响十分显著，毫无疑问，灵敏度特异性和预测价值的不一致性也就由此而生。鉴于D-二聚体测定的方法学差异，在应用上很难实现标准化，也不易制备通用型的标准品或校准物，可行的是根据每个体系的检测特性，各自建立具有临床应用价值的Cutoff值，一方面该值应在大规模临床试验的基础上获得，另一方面还应根据检出特征选择适当的灵敏度和特异性来确定该值。由于D-二聚体的价值首先体现在过筛上，因此如果Cutoff值过低时，灵敏度过高，假阳性过多就失去了检测的特异性，达不到筛查的效果。如果Cutoff值过高，假阴性过多，漏诊了深静脉血栓或肺栓塞，后果将不堪设想。Cutoff值的选择不应简单照搬厂家推荐值，应该参考在权威杂志发表的有临床诊断价值的实验结果，并在使用之初针对本地人群或患者加以验证。

根据文献报道，对相关疾病中D-二聚体患病组/对照组情况进行了统计，见下表：

疾 病	患病组 DD 含量 对照组 DD 含量	文 献
弥散性血管内 凝血 (DIC)	14	D-二聚体检测在DIC诊断及治疗中的应用.哈尔滨医科大学学报, 2008,42 (2) : 179-180.张云平, 辛晓敏.
	42	血浆D-二聚体测定临床意义.临床肺科杂志, 2008,13 (11) : 1515-1516.王敏敏, 卢忠, 谢琦.
深静脉血栓形 成 (DVT)	14	D-二聚体测定在血栓性疾病诊疗中的临床应用.中华医学杂志, 2007,87 (32) : 2278-2280.靳毅, 邢辉, 王晓蓓.
	6	探讨深静脉血栓患者凝血纤溶指标的变化及临床意义.临床检验, 2005,11 (16) : 110-112.龙伟清, 钟武平, 郑淑华.
肺栓塞 (PTE)	7	血浆D-二聚体测定在肺栓塞中的意义.实验与检验医学, 2010, 28 (4) : 351-352.蒋明义, 夏晓明.
	6	血浆D-二聚体测定在肺栓塞中的意义.实用医技杂志, 2008, 15 (18) : 2367-2368.郁建江.
急性白血病	24	血浆D-二聚体测定临床意义.临床肺科杂志, 2008,13 (11) : 1515-1516.王敏敏, 卢忠, 谢琦.

疾 病	患病组 DD 含量		文 献	
	对照组 DD 含量			
妊娠期	早期	3.1	妊娠期血凝指标的变化.上海交通大学学报(医学版),2008,28(5):561-563.杨春,林其德等.	
	中期	3.7		
	晚期	5.1		
	早期	1.4		孕妇血浆纤维蛋白原D-二聚体含量测定及临床意义.中国实用妇科与产科杂志,2004,20(2):97-98.万波,王冬娥等.
	中期	3.3		
	晚期	6.6		
实体肿瘤		16	血浆D-二聚体测定临床意义.临床肺科杂志,2008,13(11):1515-1516.王敏敏,卢忠,谢琦.	
急性心肌梗死 (AMI)		6	D-二聚体测定在血栓性疾病诊疗中的临床应用.中华医学杂志,2007,87(32):2278-2280.靳毅,邢辉,王晓蓓.	
	发病24小时内	4.3	急性心肌梗死患者黏附分子及相关因素的研究.中国危重病急救医学,2001,13(10):615-617.姜霞,田凤石等.	
	发病1周时	4.5		
脑梗死		1.8	脑梗死与血浆D-二聚体/纤维蛋白原比值的关 系.临床血液学杂志,2006,19(4):216-217. 张小平,胡豫等.	
创伤		3	创伤患者凝血及血栓前状态实验诊断指标的 变化.中国骨伤,2003,16(4):202-205.王毅, 邓桂芳等.	
		5	多发性创伤患者凝血与纤溶指标的特征分析. 江西医学检验,2004,22(4):329-331.赵洪灿, 宋朝晖.	
高血压	1级	1	原发性高血压血栓前状态标志物变化及意义. 临床心血管病杂志,2002,18(6):8-10. 欧阳迎春,刘应才等.	
	2级	2		
	3级	2.8		
系统性红斑狼疮		6.3	SLE患者血浆GMP-140,D-二聚体检测及意义. 中国现代医学杂志,2003,13(14):116-117. 王福党,刘藜茹等.	
		2.2	系统性红斑狼疮患者血浆狼疮抗凝物和D-二聚 体的联合检测.临床检验杂志,2006,24(3): 195.刘建辉,孙志平.	
糖尿病	<50岁	2	D-二聚体检测对糖尿病的临床意义.临床军医 杂志,35(1):127.王永军.	
	50~80岁	2.5		
	单纯糖尿病	1.2	D-二聚体与CD ₁₄₆ 在糖尿病早期肾损伤诊断中 的意义.现代检验医学杂志,25(1):134-135. 张长庚,姚新洁.	

疾 病	患病组 DD 含量		文 献
	对照组 DD 含量		
病毒性肝炎	急性肝炎	1.4	病毒性肝炎患者凝血因子和纤溶指标的临床意义.医药产业资讯, 2005,2 (24) : 45-46.任申波, 赵远怀等.
	慢性肝炎(轻)	1.1	
	慢性肝炎(中/重)	2.7	
	肝硬化	18	
	重症肝炎	34	
心绞痛	不稳定性心绞痛	2.3	冠心病患者血浆纤维蛋白原、D-二聚体(D-D)水平检测.心脑血管病防治, 2010,10 (3) : 197-198.马丽萍, 林玎等.
	稳定性心绞痛	1	

参考文献:

- 1、王学峰、王鸿利主编. 血栓与止血的检测及应用[M]. 上海世界图书出版公司, 2002
- 2、王鸿利、王学锋主编. 血栓病临床新技术[M]. 人民军医出版社, 2003
- 3、王鸿利. D-二聚体和FDPs检测的临床应用[C]. 中华中医药学会第三次血栓病学术会议论文汇编, 中国河南郑州, 2009
- 4、王鸿利、王学锋. 血栓与止血临床检验的影响因素, 上海太阳生物技术有限公司
- 5、宋艳茹、杨小红、李贞洁. 直肠癌手术前后D-二聚体检测值的影响因素分析[J]. 医学与护理, 2010, 第2期
- 6、居岭、王健. 高血脂对纤溶系统活性的影响[J]. 微循环学杂志, 2000, 10 (4) : 52~53
- 7、魏陵博、史红霞、戎冬梅等. 饮酒对冠心病患者抗凝与纤溶因子的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7 (11) : 1278~1279
- 8、孙东升、王锡田、张继业等. 氯沙坦对高血压病人血压、凝血和纤溶活性的影响[J]. 国外医学·心血管疾病分册, 2001, 28 (6) : 355~358
- 9、薛慧芳. 测定D-二聚体和FDP的血标本保存条件探讨[J]. 实用医技杂志, 2005, 12 (6) : 1427
- 10、李静、刘建平. 类风湿因子对ELISA法D-二聚体测定结果的干扰分析[J]. 检验医学[J]. 2001, 26 (4) : 358~359
- 11、张海英. D-二聚体及FDP的测定[J]. 广西预防医学, 2001, 7 (1) : 52~54
- 12、王鸿利、王学峰. D-二聚体检测的方法及其临床应用[J]. 中华医学杂志, 2004, 84 (2) : 171~173

AT-III的临床检验

上海交通大学附属瑞金医院 王鸿利
上海市血液学研究所

正常机体内凝血系统与抗凝系统处于动态平衡状态，当抗凝系统中某些因子的数量或功能发生改变，就可能导致出血或血栓形成。抗凝血酶III（antithrombin III，AT-III）又称抗凝血酶（antithrombin，AT），是血浆生理性凝血抑制物中最重要的抗凝物质之一，在血浆中承担着56%~70%的抗凝血酶活性^[1]，与人体发生的各类疾病有密切关系，因此，AT-III检测在临床疾病诊断中是一个非常重要的指标。

AT-III是由肝细胞合成分子量为58000的糖蛋白，由432个氨基酸残基组成，其中的6个半胱氨酸残基组成3个二硫键，分别为Cys8-Cys128、Cys21-Cys95和Cys247-Cys430。编码AT-III蛋白的基因已被定位于人类染色体1q23-25，全长为13477bp，包括7个外显子和6个内含子^[2]。

AT-III是丝氨酸蛋白酶抑制物超家族成员，其成员结构特点是含有3个 β 折叠（A、B、C），9个 α 螺旋和一个反应中心环^[3]。在正常血循环中存在两种形式AT-III： α -AT-III和 β -AT-III，血浆中90%的AT-III以 α -AT-III形式存在，它是反应中心环中的P14和P15插入 β 片层结构A中的一种AT-III结构，此结构对凝血酶和活化因子X（FXa）的抑制较弱。 β -AT-III是P14和P15在 β 片层结构A中展开的一种AT-III结构，对FXa抑制能力比 α -AT-III增加300倍^[2]。

AT-III是凝血酶的主要抑制物，同时对其它丝氨酸蛋白酶如FXa、FIXa、FXIa、FXIIa等凝血因子以及纤溶酶、胰蛋白酶、激肽释放酶等的活性也有抑制作用。AT-III有两个重要的功能区，一个是位于N端的肝素结合区，一个是位于C端的反应位点。AT-III反应位点在P1（Arg393）和P1'（Ser394）位，P1通过与凝血酶活性中心的Ser结合，形成稳定的AT-III-凝血酶复合物而灭活凝血酶。在循环血液中，AT-III的浓度大约为2.3 μ M，这些AT-III的抗凝活性比较弱，只有在特殊的戊糖序列（存在于用于治疗的肝素和暴露的血管壁中的硫酸肝素分子中）结合后，AT-III构象发生改变，反应中心环暴露，才可有效地发挥抗凝作用。

AT-III与肝素的结合，是AT-III抗凝功能中的重要一环。在肝素存在下，AT-III的抗凝

作用可以增加数千倍。对于FXa和FIXa，肝素既能通过促进AT-III-肝素-蛋白酶复合物的稳定而加速AT-III对其的灭活，肝素还能通过介导AT-III变构激活而发挥其抗凝作用。在肝素的参与下，AT-III与FXa和FIXa结合的阻力减小，并且促进AT-III反应中心环上的外结合位点与FXa和FIXa的作用^[3]。

一、AT-III测定的影响因素

AT-III反映受检者体内抗凝血系统状况的变化，与多种疾病密切相关。在临床检测过程中，它们受到诸多因素的影响，对AT-III检测及疾病诊断可能产生影响的多种因素进行归类，常见的有受检者状态、检测样本、检测试剂盒和仪器、检测方法、操作者技术、干扰物质等方面的因素，现分别简述如下^[4]：

1、受检者状态的影响

受检者的状态，如年龄大小、妊娠时期、生理变化、服药情况等会影响AT-III的检测结果，在采集样本时，若未注意到这些因素，易对结果做出错误的判断。

新生儿血浆中AT-III约为成人含量的40%~87%，需要6周左右才能接近成人水平，婴儿AT-III含量较低属于生理性变异^[5]。此外，在40岁以后，随着年龄增长，AT-III逐渐降低，这种趋势在男性较为突出，老年人的血栓倾向也与此有关。女性在妊娠后期AT-III明显降低，这是此时易发血栓倾向的重要原因之一^[6]。

丹参川芎嗪能改善妊高症的高凝状态，增加组织器官的血流灌注，治疗后血液流变学指标明显改善，抗凝血酶显著升高^[7]。口服黄体酮类药物和抗凝药物，也会导致AT-III活性升高，而口服避孕药常会导致AT-III消耗性增加^[8]。

2、检测样本的影响

AT-III活性检测的样本应为血浆，并按照规定方法采集（参照NCCLS H2I-A2文件，1991），采用含0.109mol/L枸橼酸钠抗凝管采集，枸橼酸钠与血液样本比例为1:9，以3000r/min离心15分钟，分离获得血浆样本。有研究者^[17]对血液凝固前后血浆、血清AT-III的活性进行比较，同时测定20例血浆、血清AT-III活性，血浆AT-III活性平均102.8%，血清AT-III活性平均66.8%，表明在凝固过程中AT-III活性丧失36%。

血浆保存温度、时间对AT-III活性有一定影响，一般可在室温放置一天，4℃贮存三天，-20℃可贮存数十天。考察20例正常血浆在不同保存温度、时间对AT-III活性的影

响（表1），结果显示血浆在4℃放置三天后，AT-III活性下降5.5%，25℃一天后下降5.2%，37℃3小时后下降5.3%，56℃3分钟下降9.1%^[17]。

表1 血浆保存温度、时间对AT-III活性的影响（n=20）

温度（℃）	放置时间	AT-III活性均值（%）	AT-III活性下降（%）
25	0	102.8	—
4	24h	99.5	3.3
4	72h	97.3	5.5
25	24h	97.6	5.2
25	72h	86.9	15.9
37	1h	101.7	1.1
37	3h	97.5	5.3
56	3min	93.7	9.1
56	5min	83.4	19.4
56	30min	24.6	78.2
56	1h	15.4	87.4

3、检测方法的影响

AT-III的检测可分为AT-III抗原检测和AT-III活性检测，前者主要采用免疫浊度法、酶联免疫吸附法、免疫火箭电泳法等免疫学分析方法，后者主要采用凝胶空斑法和发色底物法^[8]。每种方法各有其优缺点，且不同检测方法在敏感度和特异性方面也存在较大差别，临床实验室应根据临床诊断需要选择适宜的测定方法，从而为疾病诊断提供可靠的依据。

（1）AT-III抗原检测

1) 免疫浊度法：免疫浊度法是血浆中AT-III与相应特异抗体作用，产生免疫复合物的浊度用透射比浊或散射比浊法测定，其浊度高低与血浆中AT-III浓度成正相关。该方法敏感性好、精确度高，操作简便、快速，但是该方法易受到抗血清中非特异性交叉反应抗体成分、非特异性散射光及钩状效应的影响，影响因素较多。

2) 酶联免疫吸附法：酶联免疫吸附法（ELISA）是将抗AT-III抗体包被在固相板上，样本中的AT-III与固相的抗AT-III抗体相结合，再加入酶标抗AT-III抗体，则形成抗体-抗原-酶标抗体的复合物，加入显色基质后，根据发色的深浅来判断样本中AT-III含量。该方法灵敏度高、定量准确，但是操作步骤复杂，较为费时，不适合急诊使用。

3) 免疫火箭电泳法: Laurell免疫火箭电泳法是在含有AT-III抗血清的琼脂板中, 加入一定量的受检血浆(抗原), 在电场作用下, 定量的抗原和抗体反应形成火箭样的沉淀峰, 此峰高度与抗原浓度成正比, 从而可计算出血浆样本中AT-III抗原的含量。该方法吸收了免疫扩散技术和电泳技术的优点, 具有较好的特异性和灵敏度, 所需时间较短, 但是技术操作较为复杂。

(2) AT-III活性检测

1) 凝胶空斑法: 凝血酶可将纤维蛋白原转化为纤维蛋白, 而AT-III与凝血酶结合后可抑制这种活性, 在肝素的作用下, 这一反应会被加速。待测样品在含肝素的凝血酶凝胶板中扩散一定时间后, 再覆盖上纤维蛋白原溶液, 可发现凝血酶凝胶板的本底因纤维蛋白的存在而呈淡乳白色, 而被抑制的部分因凝血酶的失活, 仍为纤维蛋白原, 呈现出圆形空斑, 空斑的直径大小与AT-III活性的对数呈正相关。该方法虽能检测AT-III的活性, 但是由于干扰因素多, 操作比较繁琐、费时, 难以应用到自动化分析仪器上, 重复性与灵敏度均较差, 目前已很少被临床使用。

2) 发色底物法: 发色底物法是在待测血浆中加入过量的凝血酶, 在肝素存在下, 凝血酶与血浆中的AT-III形成1:1复合物, 剩余的凝血酶作用于底物, 裂解出显色基团, 显色程度与剩余凝血酶的量呈正相关, 而与血浆中AT-III活性呈负相关。由于该方法灵敏度高、准确性好、检测时间短, 且能够适用于多种自动化分析仪器, 可满足POCT等需要, 但是检测成本相对较高。由于近年来国产化检测试剂的发展, 大幅降低了临床检测费用, 该方法在临床研究中应用越来越广泛^[8]。

4、检测仪器和试剂盒的影响

检测仪器是整个检测系统中的一个重要组成部分, 根据不同的AT-III检测方法, 选择适用的检测仪器, 并确保仪器的精密性和灵敏度, 对仪器、设备进行定期维护、保养和校准, 确保仪器处于正常工作状态, 保证检测结果的可靠性, 并有效避免因仪器、设备问题而作出错误的判断。

随着发色底物法测定AT-III活性的广泛应用, 国内外现已有多家厂家提供商品化的AT-III发色底物法测定试剂盒。不同厂家试剂成分有所不同, 在性能指标如线性范围、参考值范围等方面存在一定差异(表2)。因此, 临床检验室应根据临床诊断目的及所使用的检测试剂和仪器, 建立自己实验室的参考范围。

表2 不同厂家AT-III（发色底物法）试剂盒的试剂成分及性能比较

厂家	丝氨酸蛋白酶	发色底物	线性范围	参考值范围
STA	牛凝血酶	EtM-SPro-Arg-pNA,AcOH	9%~140%	80%~120%
ACL	牛因子Xa	N- α -Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA.2HCl	10%~150%	83%~128%
上海太阳	牛凝血酶	Tos-Gly-Pro-Arg-ANBA.IPA	0%~150%	81.5%~121.3%
Siemens	牛凝血酶	Tos-Gly-Pro-Arg-ANBA.IPA	0%~140%	75%~125%

5、操作者技术的影响

在实验过程中，人的因素也是一个影响结果的重要因素，操作不熟练或非专业人员对于检测结果来说存在一定的风险。因此，样本检测时的操作人员应具有较熟练的操作技能及技术水平，熟练掌握仪器的基本性能、实验参数、注意事项等，严格执行操作规程，才能保证结果的准确性^[4]。

6、干扰物质的影响

AT-III在测定过程中易受血浆中多种干扰物质的影响，如肝素、胆红素、血脂、胰蛋白酶等，不同测定方法和试剂，受干扰程度也不一样。采用发色底物法测定AT-III活性，如样品中含有凝血酶抑制剂（如水蛭素、阿加曲班等），将会使检测结果偏高，如在水蛭素抗凝治疗期间，将使AT-III活性检测结果最大偏高约10%。而血浆其它干扰物质，经研究证明，肝素<4U/ml、 α 1-胰蛋白酶<4mg/ml、 α 2-巨球蛋白<7mg/ml、肝素辅助因子<4U/ml、血红素<150mg/dL、胆红素<40mg/dL、甘油三酯<500mg/dL，对测定结果基本没有影响。

综上，AT-III检测的影响因素较多，不仅需要临床医生在疾病诊断的过程中充分了解该指标对疾病诊断的意义及其有关影响因素，而且还要求检测人员能够严格按照操作规程，尽量避免影响因素造成结果的偏差，才能保证检测结果的准确性和可靠性。

二、AT-III测定的临床意义

AT-III是血浆生理性抑制物中最主要的抗凝物质，对维持凝血与抗凝血的动态平衡有着重要的作用^[10]。AT-III的减少、缺乏与异常可引起凝血酶灭活减少，凝血功能亢进，增加血栓形成的风险，在临床上发生静脉血栓与肺栓塞的常见原因之一。血液中AT-III浓度

或活性降低，主要原因有合成障碍、消耗过多、丢失增加等获得性AT-III缺乏，也有遗传性AT-III缺陷或异常，临床上血浆中AT-III的活性变化与多种疾病密切相关^[1]。

1、遗传性AT-III缺乏症

遗传性AT-III缺乏症是一种常染色体显性遗传性疾病，据估计本病患病率约为1/5000，发病多在10~25岁，患者常在手术、床上、感染、妊娠或产后发生静脉血栓，并可反复发生血栓。根据基因突变位点与性质，结合临床表型的实验室检查结果，将遗传性AT-III缺乏与异常分为两型：交叉反应物质阴性型（CRM⁻），血浆AT-III抗原和活性均下降；交叉反应物质阳性型（CRM⁺），血浆AT-III抗原正常，活性下降。CRM⁻型患者血浆中AT-III生物活性与抗原约为正常人的50%左右，CRM⁺型其AT-III结构与功能异常的类型较多，现已报道近10种结构异常，如第47位精氨酸被半胱氨酸取代（即Arg47→Cys47）。共同表现是对肝素的亲和力降低，从而对丝氨酸蛋白酶的灭活能力明显减弱^[8]。

2、与肝脏疾病的关系

AT-III的合成部位主要在肝脏，内皮细胞亦有部分合成，故各类肝病致肝功能受损时，AT-III呈获得性减少。其中肝硬化、肝癌、重型肝炎的AT-III活性明显降低，慢性轻度肝炎和慢性中度肝炎降低程度较轻，血中AT-III随肝细胞坏死程度加重而降低，因此AT-III活性测定可作为判断肝脏病变严重程度的较敏感的监测指标^[11]。董存岩^[18]等用发色底物法测定212例肝病患者和40例健康志愿者血浆中AT-III活性，慢性肝炎（慢性轻度、中度、重度肝炎）组、重型肝炎（急性、亚急性、慢性重度肝炎）组、肝硬化组和肝癌组与对照组比较，AT-III均明显降低，除慢性肝炎组P<0.05外，其它各组均有P<0.01。

肝细胞损害时，血液中的凝血因素与抗凝因素保持一个低水平，平衡一旦被破坏，如组织坏死或细胞溶解释放入血（含凝血酶），大量凝血因子被激活，引起AT-III的大量消耗，极易伴发DIC。当AT-III低于50%时有利于血栓形成，可以作为肝病的早期预防和诊断血栓性疾病的依据。临床上治疗肝病伴发DIC时要及时检测AT-III，以了解肝细胞损害程度及肝脏病变时凝血障碍，在用小剂量肝素抗凝治疗无效时，可选用AT-III制剂治疗，使体内AT-III升高到80%以上再进行肝素治疗，以达到最好的抗凝治疗效果^[10]。

3、与肾脏疾病的关系

AT-III丢失增加常见于肾病综合征（NS），有报道AT-III活性低于76%的101例患者，其中60%发现有血栓形成。汤曦等人研究表明：肾病综合征患者血浆AT-III浓度与病理类

型有关，局灶节段性肾小球硬化（FSGS）、微小病变（MCD）血浆AT-III浓度较膜性肾病（MN）下降显著，可能继发于尿液丢失的差异；FSGS患者疾病活动时血浆AT-III下降更明显，可能源于肾小管损伤较重、重吸收功能障碍、尿液丢失较多^[13]。肾病患者，尤其是慢性肾衰竭（CRF）者常伴有低蛋白血症，AT-III的血浆浓度与血浆中的蛋白浓度呈正相关^[12]。测定血浆中AT-III对预测NS及CRF的发生与预后有一定的参考价值^[12]。

血液透析是对慢性肾功能不全尿毒症患者的常规疗法，血透前进行AT-III的测定具有重要的临床意义。部分尿毒症患者常存在血液高凝状态，血液黏稠度增高及纤维蛋白溶解发生障碍等现象。血透患者长期持续肝素治疗，血浆中AT-III消耗增多，其活性下降，肝素敏感性下降，临床在给尿毒症患者血透时常出现肝素耐药，单纯增加肝素剂量无法改善抗凝效果^[12]。因此，血透前进行AT-III活性测定，除诊断尿毒症患者抗凝功能外，还有助于判断血透时肝素的抗凝效果，对于AT-III活性明显减低者，血透前进行AT-III治疗可达到较好的抗凝效果，保证血透的顺利进行^[14]。

4、与心脏疾病的关系

急性心肌梗死、不同类型冠心病、心房颤动患者血浆中的AT-III活性降低，主要原因是内皮细胞损伤，AT-III被大量消耗所致。患者处于高凝状态，易形成冠脉血栓，加重病情。有专家提议，AT-III缺乏的最佳治疗方法是用AT-III浓缩制剂替代，在其治疗期间用药不足或过量都将导致治疗失败。为此，及时测定血浆中AT-III是非常重要的。

心脏瓣膜病变病人术前AT-III降低，CPB转流60 min时，血中有较大幅度下降，术后4h、12h，AT-III略有上升，但仍低于正常。提示AT-III在监测CPB围术期凝血及抗凝状态较为敏感，为鱼精蛋白和肝素的用量和时机具有指导意义。心脏瓣膜置换术后的患者需要长期口服华法林，除了检测PT值外，也应定期监测AT-III。华法林会影响AT-III水平，使AT-III水平显著低于正常，对凝血酶的直接抑制作用减弱，故AT-III不能彻底抑制凝血过程^[12]。

5、与脑血管疾病的关系

急性脑梗死发病原因是由于患者体内血液凝固与抗凝作用的动态平衡被打破，抗凝作用减弱造成。急性脑梗死患者发病时，血浆AT-III水平明显下降，提示患者存在一定卒中危险因素，导致血管内皮细胞损伤，暴露出内皮下胶原，激活内源性凝血系统和外源性凝血系统。同时，血管内皮细胞损伤也导致抗凝物质，如AT-III、蛋白C、蛋白S和前列

腺素等释放的减少，使血液处于高凝状态，致使血小板产生粘附和聚集效应，促使血栓形成，导致抗凝物质被消耗。因此，AT-III的显著降低与急性脑梗死患者的血液高凝状态或血栓形成密切相关。高血压、冠心病、糖尿病等是引起急性脑梗死的危险因素，对于此类患者应定期检测AT-III的活性，及早发现血液高凝状态及时给予抗凝治疗，可以避免或减少急性脑梗死的发生^[15]。

6、与弥散性血管内凝血的关系

弥散性血管内凝血（DIC）是一种获得性全身性出血-血栓综合征，其病因多、起病急骤、症状凶险、进展迅速，如不及时诊断和处理，常常危及患者生命。国际血栓与止血学会DIC科学标准化分会于2001年制定了全球性DIC诊断的计分标准，将AT-III作为非显性DIC诊断的特殊标准之一^[16]。据报道，在早期的DIC中约有94%的患者血浆AT-III活性下降^[16]，其原因是AT-III在凝血酶形成时不断被消耗，同时被中性粒细胞释放的弹性酶降解所致。临床上常采用抗凝血酶与肝素合用，既可减少肝素用量又可增强抗凝疗效。因此，AT-III检测在诊断DIC及DIC治疗监测中有较高的参考价值^[12]。

7、与肺病的关系

胸腔积液的良、恶性诊断是困扰医学界的一大难题。有学者发现，出现胸腔积液的肺癌患者血液中的AT-III较正常人及结核性患者显著降低，而结核性患者血浆AT-III略有升高，但与正常人比较，差异无显著性。因此AT-III的检测，对于良、恶性胸腔积液的鉴别具有辅助诊断意义。

急性呼吸窘迫综合征（ARDS）I期时，由于血管内皮细胞受损程度相对轻微，凝血、抗凝、纤溶机制尚处于平衡状态，AT-III无显著性改变，发展到II期、III期时，AT-III显著降低；IV期时，AT-III进一步降低。慢性阻塞性肺疾病患者（COPD）在急性发作期血浆AT-III含量明显降低，治疗后其含量上升，这是由于缺氧、感染等因素使体内凝血因子含量增加或活化，经较长时间凝血激活，AT-III消耗增加，同时缺氧使肝功能减弱，AT-III生成也减少。AT-III的缺乏，预示肺泡间毛细血管微小血栓形成，微循环障碍加重肺动脉高压，最终导致肺泡上皮损伤，发生肺纤维化。因此，ARDS、COPD患者在临床治疗中加以适当的抗凝治疗，对控制病情的发展具有重要的价值^[12]。

8、与妊娠高血压综合征的关系

正常孕妇AT-III降低，是因为妊娠妇女产生活性高的凝血因子与AT-III结合形成复合

物，AT-III被消耗，导致生理性高凝状态。妊娠后期轻度的高凝状态有利于胎儿的娩出，以达到止血目的。但妊娠高血压综合征（妊高征）的发生严重影响母婴安全，发病机制与血管内皮细胞的损伤及血管细胞因子的合成障碍有关，其AT-III比正常孕妇降低更为明显。丁巾^[20]等人测定35例妊高征患者、35例正常足月妊娠孕妇和45例健康非妊娠孕妇，结果显示相对于健康妇女，正孕组有所下降，而妊高组有极明显的下降。有专家建议采用小剂量肝素改善微循环，以提高AT-III的作用，这对于预防妊高征的发生及发展有着一定的临床意义。因此，在产前除做常规凝血功能检查外，对高危人群监测AT-III，对保护母婴健康有重要的意义^[21]。

9、与肿瘤的关系

肿瘤患者特别是恶性肿瘤患者，在肿瘤免疫性淋巴细胞的刺激下，可以合成释放大量的组织因子（TF），而TF又是参加外源性凝血途径的凝血因子，它因暴露于血液而启动，由于肿瘤患者机体内增加了TF凝血因子，同时由于肿瘤浸润破坏周围器官、组织，使血管受损，打破了机体内凝血系统与抗凝血系统的动态平衡，为了避免肿瘤患者高凝状态出现，机体必须调动抗凝血因子来与TF凝血因子形成复合物，从而消耗了机体内的抗凝物质。研究显示无论恶性肿瘤还是良性肿瘤其抗凝活性都比正常人低很多（ $P < 0.01$ ）。据此，AT-III活性检测对于肿瘤患者出凝血状况的观察、诊断和疗效监测具有重要意义。另外，实验还发现恶性肿瘤抗凝血酶活性明显低于良性肿瘤，这对区别恶性与良性肿瘤具有一定价值^[19]。

10、其它

急性感染性疾病、系统性红斑狼疮、糖尿病等疾病常造成血管内皮细胞损伤，使组织因子释放入血，从而启动内、外源性凝血系统及抗凝血系统，产生凝血酶，大量的AT-III被消耗，使患者处于一种血栓前状态，进而发生血栓，造成患者的各种严重的并发症。因此，对于此类患者血浆中的AT-III进行监测，并及时给予抗凝治疗，可以预防并发症的发生^[22]。

综上所述，AT-III是血浆中抑制凝血酶的关键物质，AT-III的增多或减少是出血、血栓的关键，它在肝病、肾病、肺病、肿瘤、DIC、妊娠高血压综合征等上述疾病的诊断中具有重要意义，对脑梗、心梗等突发疾病的协助诊断方面尤显重要。因此，AT-III的检测越来越受到检验界及临床医生的重视，并有望成为诊断血栓、出血等疾病的首选检测指标^[11]。

参考文献：

- 1、王鸿利、王学峰主编. 血栓病临床新技术[M]. 人民军医出版社, 2003
- 2、傅启华综述, 王鸿利审校. 遗传性抗凝血酶缺乏症研究进展[J]. 国外医学(输血及血液学分册), 2003, 26(2)
- 3、顾怡、傅启华. 抗凝血酶研究进展[J]. 实用医学杂志, 2011, 17(1): 36~38
- 4、王鸿利. D-二聚体和FDP的临床检验, 上海太阳生物技术有限公司
- 5、刘泽霖、贺石林、李家增主编. 血栓性疾病的诊断与治疗[M]. 人民卫生出版社, 2000
- 6、宋善俊、王鸿利、李家增主编. 弥散性血管内凝血[M]. 上海科学技术出版社. 2001
- 7、刘素英、徐云英、祝金云. 丹参与川芎嗪对妊高征血液流变学及血浆抗凝血酶III含量的影响[J]. 滨州医学院学报, 1995, (06): 19
- 8、王学峰、王鸿利主编. 血栓与止血的检测及应用[M]. 上海世界图书出版公司, 2002
- 9、王鸿利、王学峰. 血栓与止血临床检验的影响因素, 上海太阳生物技术有限公司
- 10、古丽杰克热·阿不都克热木、吾尔也提·阿不都克热木、田刚. 凝血抑制物抗凝血酶III的临床研究[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(16): 1769~1770
- 11、曹海涛. 抗凝血酶活性变化的临床意义[J]. 当代医学, 2007(12): 175~176
- 12、宋丽洁、丁琪、姚桂玲等. 抗凝血酶活性变化的研究及临床意义[J]. 血栓与止血学, 2006, 12(4): 180~182
- 13、汤曦、王旭方、张丽华等. 肾病综合征患者血浆抗凝血酶III检测及其临床意义[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2010, 19(5): 407~412
- 14、芦慧霞、陈菊、张晓良. 血液透析患者抗凝血酶检测的临床意义[J]. 临床检验杂志, 2002, 20(5): 297
- 15、韩玉霞、陈宝荣、高寒等. 抗凝血酶III在急性脑梗死诊断及预测中的应用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2007, 10(6): 30~31
- 16、熊丽丽、魏文宇. 抗凝血酶活性检测在诊断弥散性血管内凝血中的意义[J]. 血栓与止血学, 2006, 12(2): 61~63
- 17、龚道远、李子萍、凌光鑫等. 温度和血液凝固对AT-III活性测定的影响[J]. 临床检验杂志, 1998, 16(4): 246
- 18、董存岩、周志芳. 肝病患者血浆AT-III活性检测及意义[J]. 实用预防医学, 2004,

11 (2) : 264-265

- 19、苏学飞、黄秋莲、陈广新等. 肿瘤患者抗凝物质的检测及临床意义[J]. 右江民族医学院学报, 2006, 28 (3) : 454
- 20、丁巾、李玫、胡双久等. 抗凝血酶III等凝血指标在妊娠高血压综合征的改变[J]. 黑龙江医学, 1993, (12) : 25-26