

进展期大肠癌患者治疗前后血浆 D-二聚体的变化及与疗效的关系*

孟信春¹, 江礼娟¹, 王 强¹, 刘钉宾², 李 泉² (重庆市长寿区人民医院: 1. 普外科; 2. 检验科 401220)

【摘要】目的 探讨大肠癌患者血浆 D-二聚体的变化与疗效的关系。**方法** 检测 60 例进展期大肠癌患者术前及术后 2 年的血浆 D-二聚体浓度。**结果** 术前进展期大肠癌缓解组血浆 D-二聚体低于转移组 ($P < 0.01$), 治疗后缓解组血浆 D-二聚体低于术前 ($P < 0.01$), 转移组血浆 D-二聚体高于术前 ($P < 0.01$)。**结论** 进展期大肠癌患者血液处于高凝状态。恶性程度高、侵袭性强、对手术化疗反应差的肿瘤患者在治疗前后均有较高的 D-二聚体水平。

【关键词】D-二聚体; 大肠癌; 化疗

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.05.003 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)05-0517-01

Relationship of clinical efficacy with changes of plasma D-dimer before and after treatment in advanced colorectal cancer patients* MENG Xin-chun¹, JIANG Li-juan¹, WANG Qiang¹, LIU Ding-bin², LI Quan² (1. Department of General Surgery; 2. Department of Laboratory, People's Hospital of Changshou District, Chongqing 401220, China)

【Abstract】Objective To explore relationship of plasma D-dimer with therapeutic effect in patients with colorectal cancer. **Methods** Plasma D-dimer were detected before and after 2 years treatment in 60 patients with advanced colorectal cancer. **Results** Plasma D-dimer level of remission in preoperative advanced colorectal cancer group was lower than the transfer group ($P < 0.01$). Plasma D-dimer level in remission after treatment of plasma D-dimer group was significantly decreased after surgery ($P < 0.01$), plasma D-dimer level of transfer group after operation was higher than preoperative time ($P < 0.01$). **Conclusion** The blood of patients with advanced colorectal cancer is in hypercoagulation state. Levels of D-dimer in patients with highly malignant, invasive strongly and poor response to chemotherapy are higher before or after treatment.

【Key words】 D-dimer; colorectal cancer; clinical efficacy

D-二聚体是纤溶酶降解交联纤维蛋白产生的特异性小分子片段, 是继发纤溶的产物, 反映了机体的高凝状态。晚期肿瘤患者的凝血系统有明显的异常, 可能与肿瘤的诱导及凝血因子代谢障碍有关^[1-2]。本文通过检测 60 例进展期大肠癌患者术前及术后 2 年的血浆 D-二聚体浓度, 探讨其与疗效的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2007 年 6 月至 2008 年 8 月本院收治的大肠癌患者 60 例, 平均年龄 45 岁, 术前检查未发现远处转移, 术前未接受放、化疗, 无急性肠梗阻患者, 经肠道准备后行标准大肠癌根治术。肉眼见肠管浆膜层、直肠系膜或邻近组织有浸润。病理证实癌组织浸润肠管全层, 包括高中低分化腺癌及黏液腺癌。排除标准: 长期使用抗凝药物, 有明显动脉硬化及肢体血运障碍者, 肝功能明显异常者, 血小板异常者。术后 2 周内采用 folfox4 方案化疗, 均为 6 疗程。术后 2 年复查胸片、全腹盆腔增强 CT 及肠镜, 有 8 例肝脏转移, 6 例低位直肠癌局部复发, 2 例腰椎转移, 2 例腹腔广泛转移。

1.2 检测方法 所有患者术前及术后 2 年抽取空腹静脉血, 采用金标斑点法定量读数仪进行 D-二聚体检测, 试剂由上海奥普生物医药有限公司提供。

1.3 统计学方法 用 prism5 统计软件进行数据处理, 均值用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用 t 检验。

2 结 果

2.1 进展期大肠癌缓解组术前血浆 D-二聚体浓度均值

(339.5 ± 13.31) $\mu\text{g/L}$, 而转移组均值为 (470.3 ± 23.01) $\mu\text{g/L}$, 二者比较差异有统计学意义 ($t = 4.920, P < 0.01$)。

2.2 进展期大肠癌缓解组治疗后血浆 D-二聚体浓度低于术前 ($t = 11.68, P < 0.01$), 转移组治疗后血浆 D-二聚体浓度高于术前 ($t = 4.396, P < 0.01$), 见表 1。

表 1 缓解组和转移组术前术后血浆 D-二聚体浓度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	术前 ($\mu\text{g/L}$)	术后 ($\mu\text{g/L}$)	t	P
缓解组	42	339.5 ± 13.31	217.8 ± 12.33	11.68	< 0.01
转移组	18	470.3 ± 23.01	687.8 ± 47.46	4.396	< 0.01

注: D-二聚体正常值 $0 \sim 342 \mu\text{g/L}$ 。

3 讨 论

D-二聚体是纤维蛋白溶解酶作用于血管内外交联纤维蛋白所产生的一种降解产物。在血液凝固过程中, 纤维蛋白原在凝血酶作用下转化为纤维蛋白, 而后在凝血因子 II 作用下生成交联纤维蛋白, 最后纤溶酶将交联纤维蛋白降解产生 D-二聚体^[3-4]。目前已经发现在弥散性血管内凝血、血管栓塞性疾病以及部分实体肿瘤等疾病中 D-二聚体水平会显著升高。本课题证实了 D-二聚体水平在进展期大肠癌中明显升高, 而且与疾病的预后有一定的关系。

本课题选择浸润浆膜层的进展期大肠癌患者为研究对象, 是因为肿瘤生长时间相对较长, 血行转移可能性较大, 相应的会出现凝血功能异常, 而且研究对象排除了(下转第 520 页)

* 基金项目: 重庆市长寿区科委科研项目。

体免疫功能及留置时间有关^[8],由于较长时间使用抗菌药物的选择压力及生物被膜菌的形成,病原菌呈多重耐药。本研究的药敏结果表明病原菌对绝大部分抗菌药物的耐药率较高,除对亚胺培南和阿米卡星耐药率较低外,对绝大部分抗菌药物的耐药率大于 50%。

本调查结果显示金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌对青霉素类、红霉素、喹诺酮类均呈高度耐药,而对万古霉素、利奈唑胺均敏感。故患者临床怀疑有 CRI 革兰阳性菌感染时,万古霉素、利奈唑胺可考虑首先选用。对此类耐所有 β -内酰胺类抗菌药物的葡萄球菌是目前临床治疗 CRI 的棘手问题,随着万古霉素临床应用范围扩大,万古霉素诱导耐药性可能性越来越大。调查中发现分离出真菌为念珠菌,属条件致病菌,念珠菌感染增高与长期反复应用广谱抗菌药物及危重患者免疫力低下有关。真菌感染中白色念珠菌占 42.86%,稍低于叶云洁和王树云^[9]的报道。14 株真菌对两性霉素 B 和氟康唑敏感性最高,对两性霉素 B 敏感性达 100%。

医院内发生的血流感染大多数与使用静脉导管相关,静脉导管患者发生血流感染的概率远高于未置导管患者。建议各级医院应重视静脉导管细菌培养,并根据药敏情况应用有效抗生素以控制感染。

参考文献

[1] Raad I, Hachem R, Hanna H, et al. Sources and outcome of bloodstream infections in cancer patients; the role of central venous catheters[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2007, 26(8): 549-556.

(上接第 517 页)

急性肠梗阻患者,因为此类患者会因血容量减少而改变了被检测物的浓度。结果显示进展期大肠癌患者的血浆 D-二聚体浓度随着肿瘤的转移而明显升高,且转移组术前即高于缓解组。表明恶性程度高、侵袭性强、对手术化疗反应差的肿瘤患者在病程中均有较高的 D-二聚体水平。

有研究提示在肿瘤血行播散的初期,由于血管壁的破坏,激活了内源性及外源性凝血系统,微血栓不断生成,从而更有利于肿瘤转移^[5-7]。而在微转移灶区域,肿瘤细胞为了阻断组织型纤溶酶原激活物(t-PA)对新生微血管基膜的降解,促进血管的新生,通过信号介导降低血管内皮细胞的 t-PA 合成分泌,同时增加血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)的表达,从而降低了纤溶活性,造成局部的高凝状态。作者认为术前检查未发现临床转移灶的患者血浆 D-二聚体水平升高可能与上述原因有关。而肿瘤晚期,肿瘤坏死因子等大量炎性介质入血,凝血因子代谢受阻等情况会加剧高凝状态,促使 D-二聚体水平进一步升高。肿瘤患者的血液高凝状态会降低肿瘤滋养血管的化疗药物的有效转运,影响化疗效果,进而推断具有较高的 D-二聚体水平的患者化疗效果较差。因此,或许可以认为,肿瘤术后尽量避免使用止血药物,监测凝血状态并适当干预,能够增强化疗效果,改善预后。

参考文献

[1] Blackwell K, Hurwitz H. Circulating D-Dimer levels are

- [2] Wang FD, Chen YY, Chen TL, et al. Risk factors and mortality in patients with nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia[J]. *Am J Infect Control*, 2008, 36(2): 118-122.
- [3] Oztoprak N, Cevik MA, Akinci E, et al. Risk factors for ICU-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections[J]. *Am J Infect Control*, 2006, 34(1): 1-5.
- [4] 符惠群, 郭红荔, 莫成锦. 重症监护病房静脉导管感染菌分布及耐药性分析[J]. *中国热带医学*, 2006, 6(10): 1871-1872.
- [5] 俞碧霞, 孔海深. 动静脉留置导管感染培养结果及耐药性分析[J]. *现代中西医结合杂志*, 2007, 16(1): 97-98.
- [6] Asensio A, Cantón R, Vaqué J, et al. Prevalence of infection by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain (1999 - 2005) [J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2008, 26(4): 199-204.
- [7] Katsaragakis S, Markogiannakis H, Toutouzas KG, et al. *Acinetobacter baumannii* infections in a surgical intensive care unit: predictors of multi-drug resistance[J]. *World J Surg*, 2008, 32(8): 1194-1202.
- [8] 邵陆军, 陈国强. 静脉导管病原菌感染及相关因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2008, 18(4): 513-514.
- [9] 叶云洁, 王树云. 重症监护病房真菌感染的检出率和耐药性趋势[J]. *上海交通大学学报: 医学版*, 2006, 1(9): 3.

(收稿日期: 2011-09-06)

better predictors of overall survival and disease progression than carcinoembryonic antigen levels in patients with metastatic colorectal carcinoma[J]. *Cancer*, 2004, 101(1): 77-82.

- [2] Oya M, Akiyama Y. High preoperative plasma D-dimer level is associated with advanced tumor stage and short survival after curative resection in patients with colorectal cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2001, 31: 388-394.
- [3] 卡米拉, 木克代斯. D-二聚体的检测的临床意义[J]. *血栓与止血学*, 2009, 15(6): 260-261.
- [4] 朱劲刚, 王家林. 大肠癌患者检测围手术期 D-二聚体的临床意义[J]. *中国实用医药*, 2007, 12(2): 6-7.
- [5] 靳小石. 大肠癌患者血浆 D-二聚体和纤维蛋白浓度变化及临床意义[J]. *天津医科大学学报*, 2006, 12(3): 404-406.
- [6] 李洋. 大肠癌术前血浆 D-二聚体测定的临床价值[J]. *重庆医科大学学报*, 2002, 27(1): 56-58.
- [7] 晋颖. 消化系统恶性肿瘤血浆 D-二聚体的检测及临床意义[J]. *中国实用医药*, 2007, 12(3): 18-19.

(收稿日期: 2011-09-13)