

· 论 著 ·

肿瘤发生发展过程及预后评估中 D-二聚体的临床意义^{*}

匡红, 秦涛, 刘书蓉, 曾琳, 陈秋莎, 李金凤, 陈启荣[△]

(中国人民解放军第四五二医院检验科, 成都 610041)

摘要:目的 探讨肿瘤变化过程及预后评估中 D-二聚体的临床意义。方法 (1)选择该院 1 400 例肿瘤患者与正常者 D-二聚体水平的差异。(2)80 例肿瘤患者手术前后血浆 D-二聚体的分析, 其中 40 例术后复发, 40 例术后无复发。(3)肿瘤患者并发弥散性血管内凝血(DIC)的 D-二聚体进行分析, 探讨 D-二聚体对肿瘤患者伴发 DIC 的意义。结果 (1)与正常者比较, 肿瘤患者 D-二聚体明显增高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。(2)术后无复发患者, 手术前后 D-二聚体比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 术后复发患者, 手术前后 D-二聚体比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。(3)绘制四格表、受试者工作特征(ROC)曲线并行一致性检验得出, 曲线下面积(AUC)=0.936, kappa=0.677, cut off 值 3.12 mg/L, 以高于正常值 4 倍以上的 D-二聚体诊断肿瘤伴发 DIC 的方法效能较好, 一致性较高。结论 对肿瘤患者进行 D-二聚体检测具有较高的临床意义, D-二聚体在肿瘤手术预后评估是一种标志物; 以 D-二聚体含量 3.12 mg/L 为临界值可诊断肿瘤患者是否伴发 DIC。

关键词: D-二聚体; 弥散性血管内凝血; 肿瘤; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.04.004 文献标志码: A 文章编号:1672-9455(2017)04-0463-03

The significance of D-dimer in tumor development and prognosis^{*}

KUANG Hong, QIN Tao, LIU Shurong, ZENG Lin, CHEN Qiusha, LI Jinfeng, CHEN Qirong[△]

(Department of Laboratory, The 452 Hospital of PLA, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of D-dimer in the process of tumor and prognosis. **Methods** (1) 1 400 cases of cancer and 1 400 cases of healthy were collected from 452 Hospital of PLA over the past year, the level of D-dimer were compared. (2) 80 tumor patient's preoperative and postoperative serum D-dimer levels were compared, including 40 patients with relapsed, and 40 patients recovered without recurrence. (3) D-dimer levels of tumor patients with disseminated intravascular coagulation(DIC) were detected, and to explore the significance of D-dimer in patients with tumor associated with DIC. **Results** (1) The D-dimer level of 1 400 cancer patients was significantly higher than the normal, and the difference is statistically significant($P < 0.05$). (2) The D-dimer value of 40 postoperative patients without recurrence were detected in preoperative and postoperative, the difference is statistically significant($P < 0.05$); The D-dimer value of 40 patients with tumor recurrence were detected in preoperative and postoperative, the difference is not statistically significant($P > 0.05$). (3) The data from gold standard method and test diagnostic method were used to draw fourfold table, ROC curve and consistency test, showed that AUC=0.936, kappa=0.677, cut off value of 3.12 mg/L, the value of D-dimer with higher than normal value of more than 4 times to diagnose tumor associated with DIC has good performance and high consistency. **Conclusion** For the determination of D-dimer levels inferred tumor development has clinical significance, and D-dimer in the prognostic evaluation of tumors is a possible prognostic markers; The D-dimer level of 3.12 mg/L is the critical value of the diagnosis of cancer patients associated with DIC.

Key words: D-dimer; DIC; tumor; prognosis

健康者体内出血与凝血处于一个相对动态平衡状态, 当机体因外界因素或体内代谢紊乱出现继发性纤溶亢进时, 平衡被打破, 血浆纤维蛋白降解产物(如 D-二聚体)含量升高。因此检测血浆 D-二聚体含量可对疾病的发生发展进行初筛、临床推断分析及预后评估。检测 D-二聚体是一种简便、快速、敏感性高的检验项目, 是临床鉴别原发性和继发性纤溶亢进及进行溶栓治疗监测的重要指标, 其检测方法有胶乳凝集法、酶联免疫吸附法、荧光抗体法、免疫金标法^[1]。在凝血级联反应过程的后期, 可溶性纤维蛋白多聚体经凝血因子 XⅢa 交联和钙离子作用后, 形成不溶性纤维蛋白凝块、血栓, 并引发纤维蛋白

溶解系统的继发性功能亢进, 在纤溶酶水解交联纤维蛋白的过程中产生 D-二聚体, 因此 D-二聚体增高提示机体内存在血栓形成和继发性纤溶亢进^[2]。近年来 D-二聚体检测逐渐拓展到更多领域, 尽管其诊断特异性不高, 但该实验所具有的高敏感性和极佳的阴性预测能力使其在许多疾病中特别是血栓形成、高凝状态、肝脏疾病等的鉴别诊断和治疗监测方面具有较好的应用效果。近年来一些研究显示, D-二聚体在推断肿瘤的发生发展及预后评估有重要的临床意义。恶性肿瘤患者常伴有不同程度的凝血功能异常尤其是晚期肿瘤患者血液中 D-二聚体异常增高, 同时晚期肿瘤患者易伴发弥散性血管内凝血

^{*} 基金项目: 四川省卫生厅科研项目(090174)。

作者简介: 匡红, 女, 副主任技师, 主要从事分子生物、基因芯片及生物材料方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: 952625977@qq.com。

(DIC)^[3]。D-二聚体能全面反映凝血与纤溶活化的生物标志物,在肿瘤患者中常有凝血功能激活,而这种凝血功能活化常与肿瘤发生发展、转移相关,无论实验室还是临床研究都显示肿瘤与凝血功能改变相关^[4]。现对肿瘤患者血浆 D-二聚体含量进行检测和评估,探讨肿瘤变化过程及预后评估中 D-二聚体的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集该院 2012 年 3 月至 2013 年 3 月就诊的 1 400 例肿瘤患者枸橼酸钠抗凝全血标本 3 mL,病例包括肺癌、肝癌、肾癌、胃癌、食管癌等,并对其进行随访。随访后收集经过手术治疗的 80 例患者手术前后的血浆标本,检测其 D-二聚体含量,其中 40 例手术治疗后恢复较好,短期内(半年)未复发,其余 40 例术后复查发现有肿瘤复发。同时收集同时期 1 400 例体检中年龄与肿瘤组相近、性别相同且体检正常人群的血浆标本,枸橼酸钠抗凝全血标本。所有研究对象均清晨空腹采血 3 mL,枸橼酸钠抗凝,2 500 g 离心 10 min。

1.2 实验方法 血浆 D-二聚体的含量通过免疫比浊法定量,使用 SysmexCA7000 全自动血凝仪进行检测。检测原理:光度计测定反应体系中浊度的变化,用抗 D-二聚体单克隆抗体包裹乳胶微粒,其与待检血浆中的 D-二聚体特异性结合,发生凝集,从而使得反应体系中免疫浊度增加,吸光度增加,通过测定吸光度的变化反映受检血浆 D-二聚体的含量。采用 Sysmex 配套试剂及质控品。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用 t 检验,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,选择最佳临界值,评价 D-二聚体诊断肿瘤并发 DIC 的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值、cut off 值。以临床诊断为金标准,与本实验性诊断方法比较,验证两者的差异与一致性。

2 结 果

2.1 肿瘤患者与正常者 D-二聚体含量比较 1 400 例肿瘤患者与正常者血浆 D-二聚体含量比较,显著增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 肿瘤患者与正常者 D-二聚体含量比较 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)		
类别	例数(n)	D-二聚体
肿瘤患者	1 400	$2.154\ 7 \pm 0.003\ 4$
正常者	1 400	$0.413\ 6 \pm 0.121\ 2$

2.2 术后无复发患者手术前后 D-二聚体含量比较 40 例术后无复发患者手术后 D-二聚体含量 $[(0.454\ 5 \pm 0.026\ 6)\text{mg/L}]$ 与术前 $[(2.120\ 0 \pm 0.364\ 9)\text{mg/L}]$ 比较,明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 术后复发患者手术前后 D-二聚体含量比较 40 例术后复发患者的手术后 D-二聚体含量 $[(2.328\ 2 \pm 0.521\ 7)\text{mg/L}]$ 与术前 $[(3.018\ 8 \pm 0.352\ 6)\text{mg/L}]$ 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 ROC 曲线分析 ROC 曲线下面积(AUC)=0.936,最大约登指数 0.679, cut off 值 3.12 mg/L,敏感性 87%,特异性 96%,阳性预测值 73%,阴性预测值 98%。kappa=0.766, $P < 0.05$ 。说明以高于参考值 4 倍的 D-二聚体检测值(cut off 值)

诊断肿瘤伴发 DIC 与金标准一致性良好,诊断效能高。见图 1、表 2。

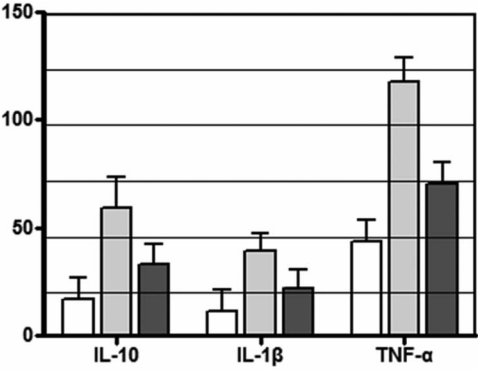


图 1 肿瘤患者伴发 DIC ROC 曲线

表 2 金标准与实验性方法一致性检验

实验性方法(D-二聚体)	临床诊断(金标准)		
	阳性(+)	阴性(-)	合计
阳性(+)	46	17	63
阴性(-)	7	430	437
合计	53	447	500

3 讨 论

本研究通过对 1 400 例肿瘤患者血浆 D-二聚体检测,结果显示肿瘤患者 D-二聚体含量明显高于正常者,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明检测肿瘤患者的 D-二聚体具有临床意义,可结合肿瘤临床表现及其他检查结果如 CT、彩超、病变部位活检等进行诊断分析。40 例肿瘤患者(术后无复发)手术前后 D-二聚体含量比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);40 例肿瘤患者(术后复发)手术前后 D-二聚体含量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),提示判断肿瘤患者术后是否复发,检测 D-二聚体具有临床意义。ROC 的 AUC=0.936,最大约登指数 0.679, cut off 值 3.12 mg/L,敏感性 87%,特异性 96%,阳性预测值 73%,阴性预测值 98%。kappa=0.766, $P < 0.05$,说明本实验性诊断方法与金标准一致性良好,诊断效能高。D-二聚体在肿瘤手术预后评估中是一种可能的预后标志物,以 3.12 mg/L 为临界值诊断肿瘤患者是否伴发 DIC 具有临床价值。

有学者首次报道,恶性肿瘤患者常并发 DIC,提出恶性肿瘤与血栓的关系^[5]。许多恶性肿瘤都存在凝血系统机制的改变、血栓形成或栓塞发生,且这种凝血系统活化常提示肿瘤进展、血管生成、甚至转移。肿瘤细胞具有很强的促凝活性,纤维蛋白、血小板及肿瘤细胞相互交联,可促进肿瘤细胞生长、转移^[6-7]。DIC 诊断标准之一是血浆内 D-二聚体含量超过正常参考值 4 倍,即可诊断 DIC^[8]。本实验通过 ROC 和一致性检验对此标准进行方法学评估,结果显示一致性良好。

有研究者认为 D-二聚体的监测对抗凝治疗停止后血栓再发的评估具有临床价值,研究显示 D-二聚体的监测有助于评估癌症患者血栓和出血风险。目前,临床逐渐形成的认识是当无典型症状的患者出现 D-二聚体含量显著增高时,排除其他原因所致血栓形成(高凝状态)和肝脏疾病后,应积极考虑恶性肿瘤的存在。目前较为明确的是癌症患者的 D-二聚体处于高

水平,提示其静脉血栓的风险增加^[9]。由于高含量 D-二聚体也提示肿瘤细胞血行转移活跃和肿瘤快速生长。因此,监测肿瘤患者 D-二聚体含量已不仅局限于防止静脉血栓发生,且有助于提示是否需要到恶性肿瘤的病程发展进行干预。

本研究通过 1 400 例肿瘤患者及 1 400 例正常者之间的 D-二聚体检测差异,分析 D-二聚体含量在肿瘤发生发展过程的变化特征、是否能够对肿瘤患者的预后进行判断,以及是否能够诊断肿瘤伴发 DIC 进行评估,其结果对 D-二聚体检测在肿瘤患者的病情监测与判断方面具有一定的临床意义,有助于进一步扩大 D-二聚体在临床的应用范围。

参考文献

- [1] Fujit AH. Soluble thrombomodulin, a possible predicator of thrombotic crisis in thrombotic disease[J]. Dermat, 2000, 27(9):573.
- [2] 高玉芳,赵联营,王敏,等. D-二聚体检测在进展性脑梗死中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(7):868-869.
- [3] 王书侠,张家明,姚孝明,等. 血流感染患者 D-二聚体测定的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(5):628-629.

(上接第 462 页)

$P>0.382$),说明低拷贝患者 AST 异常率最高。AST、ALT 是肝功能检测阳性率较高的指标,且与 HBV 复制密切相关,可作为临床用药指导和患者疗效观察的常规检测项目^[10]。大部分患者肝细胞损害程度与病毒复制量呈正相关,转氨酶指标结果越高,患者免疫功能越活跃,此时抗病毒的疗效也就越好,同时也是治疗的最佳时间^[11]。

综上所述,为全面了解患者病情,尤其是 HBV 5 项定量结果低表达或经抗病毒治疗后的患者,最好采用超敏系统检测 HBV DNA 定量,同时结合 HBV 5 项定量与肝功能,可更好地了解患者病毒复制情况和肝细胞损害程度,为治疗提供可靠依据。

参考文献

- [1] 朱妍. 137 例病毒性肝炎的病原学分析[J]. 中国医药指南, 2013, 11(9):612-613.
- [2] Tankivanich P, Sa-Nguanmoo P, Mahachai V, et al. A case-control study on sequence variations in the enhancer II /core promoter/precore and X genes of hepatitis B virus in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Int, 2010, 4(3):577-584.
- [3] 吴肖峰. PreS1Ag 与 HBV-DNA、乙肝病毒“两对半”的相关性分析[J]. 中国当代医药, 2011, 18(14):81-82.

- [4] Carrier M, Le Gal G, Wells PS, et al. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited; should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? [J]. Ann Intern Med, 2008, 149(5):323-333.
- [5] 胡文辉,阮丽仙,程海涛,等. hs-CRP、Lp-PLA2 和 D-D 在预测冠心病患者预后中的价值研究[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(15):2180-2181.
- [6] 颜小平,黄波,黄琳珊. 检测产后大出血患者 D-二聚体的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(17):2633-2634.
- [7] 施益挺,何立峰,华钢,等. 肺癌与肺部感染患者凝血指标及血清炎性因子的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(6):1306-1308.
- [8] 宫辉,高玲娟,苏亚娟. 血浆 D-二聚体及凝血指标在卵巢癌患者中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(24):3307-3308.
- [9] 刘冰. D-二聚体检测的临床意义及高 D-二聚体患者应用抗凝剂对预后的影响[J]. 中国医药导报, 2012, 9(34):9-10.

(收稿日期:2016-08-20 修回日期:2016-10-28)

- [4] 刘杨,彭道荣. 乙肝表面抗原实验室检测方法的进展[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(17):2546-2548.
- [5] 席宏丽,李敏然,鲍毅,等. 核苷(酸)类抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎患者 HBV DNA 与 HBeAg 定量的 5 年动态分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(11):821-824.
- [6] 杨奎真. 两种方法检测乙肝患者血清 HBVs、HBVe 系统抗原抗体同时阳性结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2):179-180.
- [7] 刁仁联. 乙肝病毒外膜大蛋白含量与 HBV-DNA 载量的相关性[J]. 江苏大学学报(医学版), 2010, 20(5):398-400.
- [8] 陈恺杰,钟琼,袁汉尧,等. 乙型肝炎病毒外膜大蛋白的检测及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(7):658-659.
- [9] 周玉宝,刘芳,武易. 慢性乙型肝炎患者血清学指标综合评价[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2):165-166.
- [10] 杨永兰,林云. 乙型肝炎患者 HBV 载量与氨基转移酶活性变化研究[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(1):85-86.
- [11] 杨志勇,杨茜,肖贵宝,等. HBeAg 与乙型肝炎相关性肝细胞癌关系的临床观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(4):270-272.

(收稿日期:2016-08-06 修回日期:2016-10-12)

欢迎投稿

欢迎订阅