

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.07.019

## 血浆 D-二聚体与非小细胞肺癌患者远期预后的关系

刘传河, 崔建国

(山东省菏泽市定陶区人民医院肿瘤内科 274100)

**摘要:**目的 探讨血浆 D-二聚体(D-D)水平对非小细胞肺癌(NSCLC)患者生存状况的影响。方法 选取 2011 年 2—12 月该院收治的 96 例 NSCLC 患者为研究对象。术前及术后 7 d, 采集患者清晨空腹血清检测 D-D 水平。D-D $\leq$ 0.3  $\mu$ g/mL 为阴性, D-D $>$ 0.3  $\mu$ g/mL 为阳性。采用电话随访的形式进行随访, 随访截至 2016 年 12 月 30 日。结果 术前, 96 例 NSCLC 患者中 D-D 阳性者 26 例(27.08%)。D-D 水平与癌症肿瘤分期(TNM 分期)、分化程度和美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分有相关性, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 与年龄、性别、病理类型无相关性( $P>0.05$ )。术后 7 d, D-D 阳性者 14 例(14.58%), 与术前 D-D 阳性率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。D-D 阳性和阴性患者总生存时间分别为 44.9 个月和 56.8 个月, 5 年总生存率分别为 23.08% 和 57.14%, 比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多变量 COX 回归分析表明, 患者年龄、TNM 分期、分化程度和 D-D 是 NSCLC 患者远期预后的独立预测因素。结论 血清 D-D 水平与 TNM 分期、分化程度和 ECOG 评分相关。血清 D-D 水平可作为 NSCLC 患者预后判断的指标, 具有一定的临床应用价值。

关键词: 非小细胞肺癌; D-二聚体; 预后

中图分类号: R734.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)07-0952-03

### Relationship between plasma D-D level and long-term prognosis in patients with non-small cell lung cancer

LIU Chuanhe, CUI Jianguo

(Department of Medical Oncology, Dingtao District People's Hospital of Heze City, Heze, Shandong 274100, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of plasma D-dimer(D-D) on the survival patients with non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** A total of 96 patients with NSCLC in hospital were enrolled in this study from February to December 2011. Early morning fasting blood of preoperative and postoperative 7 d were collected to test D-D. When the concentration of D-D was lower 0.3  $\mu$ g/mL, the result was negative. When the D-D was higher 0.3  $\mu$ g/mL, the result was positive. And the telephone follow-up continued to December 30, 2016. **Results** There were 26 D-D positive cases in 96 NSCLC patients, accounting for 27.08%. D-D level was correlated with TNM stage, differentiation degree and ECOG score( $P<0.05$ ), except age, sex and pathological type( $P>0.05$ ). Seven days after surgery, there were 14 cases with D-D detected positive, accounting for 14.58%. There was significant difference in the positive rate of D-D between the two groups( $P<0.05$ ). The total survival time of D-D positive and D-D negative patients were 44.9 months and 56.8 months respectively. The 5-year overall survival rates were 23.08% and 57.14% respectively, the difference was statistically significant( $P<0.05$ ). Multivariate COX regression analysis showed that patients' age, TNM stage, differentiation degree and D-D were independent predictors of long-term prognosis in NSCLC patients. **Conclusion** Serum D-D levels is correlated with TNM stage, differentiation degree and ECOG score. Serum D-D level can be used as a prognostic indicator of patients with NSCLC, with a certain clinical value.

Key words: non-small cell lung cancer; D-dimer; prognosis

肺癌是最常见的恶性肿瘤, 该病的发病率和病死率已居于各类肿瘤的首位, 严重威胁人类的生命健康<sup>[1]</sup>。从 20 世纪中叶开始, 肺癌的发病率和病死率在全世界范围内迅速增长。目前, 我国每年新增肺癌患者 60 万人, 且还在不断上升<sup>[2]</sup>。非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌的主要类型, 约占 85%。近年来, 随

着综合治疗手段的不断发展, 肺癌患者的预后在一定程度上得到改善, 但尚缺乏特异性的预后诊断指标。血浆 D-二聚体(D-D)被证实在多个癌症中存在升高的现象, 且与预后密切相关<sup>[3]</sup>。然而, D-D 与 NSCLC 患者短期预后的报道相对较多, 其与远期预后的相关性分析还十分有限。本文通过分析 2011 年 2—12 月

本院收治的 96 例 NSCLC 患者 D-D 与 NSCLC 预后的关系,旨在探讨其对 NSCLC 预后判断的价值,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2011 年 2—12 月本院收治的 96 例 NSCLC 患者为研究对象,所有患者中男 52 例,女 44 例;年龄 43~78 岁,平均(60.2±9.2)岁;病理类型:腺癌 16 例,鳞癌 80 例;根据 Gleason 评分标准,低分化 16 例,中分化 54 例,高分化 26 例;根据第 7 版癌症肿瘤(TNM)分期诊断 I 期 14 例,II 期 22 例,III 期 38 例,V 期 22 例;美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分:0 分 89 例,1 分 6 例,2 分 1 例。

#### 1.2 纳入及排除标准

**1.2.1 纳入标准** 均经病理或细胞学诊断;具有完整的临床资料;未接受化疗、放射治疗。

**1.2.2 排除标准** 排除合并其他影响 D-D 水平的患者,如高血压、糖尿病;严重血栓性疾病,心、肝、肾疾病患者;合并感染者;近期接受抗凝血和抗纤溶、止血药物治疗者。

**1.3 方法** 术前及术后 7 d,采集患者清晨空腹静脉血 5 mL,采用乙二胺四乙酸抗凝,于贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 D-D 水平,试剂盒由上海领潮生物科技有限公司提供,严格按说明书操作。D-D≤0.3 μg/mL 为阴性,D-D>0.3 μg/mL 为阳性。以电话随访的形式进行随访,随访截至 2016 年 12 月 30 日,平均随访时间为(61.0±20.2)个月,全部患者获得有效随访。

**1.4 统计学处理** 所有资料采用 SPSS 20.0 进行分析处理,计数资料以例或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验及多因素 Cox 回归分析。以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 NSCLC 患者临床病理特征与 D-D 的关系比较** D-D 水平与 TNM 分期、分化程度和 ECOG 评分相关,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),与年龄、性别、病理类型无相关性,比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。术前,96 例 NSCLC 患者中 D-D 阳性者 26 例(27.08%);术后 7 d,D-D 阳性者 14 例(14.58%),与术前 D-D 阳性率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 1 NSCLC 患者临床病理特征与 D-D 关系比较[n(%)]

项目	n	D-D 阳性	$\chi^2$	P
年龄(岁)			0.611	0.315
<60	36	8(22.22)		
≥60	60	18(30.00)		
性别			0.975	0.228
男	52	12(23.08)		
女	44	11(25.00)		

续表 1 NSCLC 患者临床病理特征与 D-D 关系比较[n(%)]

项目	n	D-D 阳性	$\chi^2$	P
TNM 分期			6.157	0.012
I 期	14	2(14.29)		
II 期	22	4(18.18)		
III 期	38	12(31.58)		
V 期	22	8(36.36)		
病理类型			1.629	0.159
鳞癌	80	22(27.50)		
腺癌	16	4(25.00)		
分化程度			5.133	0.029
低	16	2(12.50)		
中	54	14(25.93)		
高	26	10(38.46)		
ECOG 评分(分)			4.526	0.037
0	89	23(25.84)		
1	6	2(33.33)		
2	1	1(100.00)		

**2.2 NSCLC 患者 D-D 水平与生存率的关系** D-D 阳性和阴性患者总生存时间分别为 44.9 个月和 56.8 个月,5 年总生存率分别为 23.08%(6/26)和 57.14%(40/70),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见图 1。

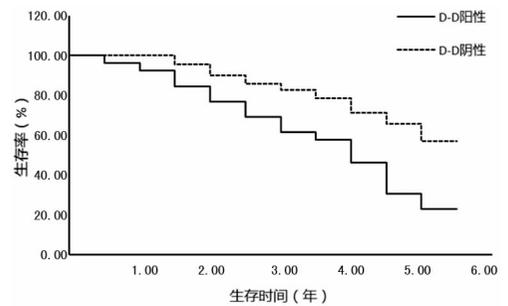


图 1 不同基线 D-D 水平 NSCLC 患者的总生存曲线

**2.3 NSCLC 预后影响因素分析** 多变量 COX 回归分析表明,患者年龄、TNM 分期、分化程度和 D-D 是 NSCLC 患者远期预后的独立预测因素,见表 2。

表 2 影响 NSCLC 患者存活的因素 COX 回归分析

因素	回归系数	标准误	r	95%CI	P
年龄	1.265	0.547	5.424	1.217~3.519	0.020
TNM 分期	0.596	0.222	8.013	1.196~1.761	0.015
分化程度	0.715	0.326	5.184	1.112~2.111	0.025
ECOG	0.542	0.302	3.424	0.927~1.638	0.065
D-D	0.726	0.329	5.081	1.119~2.032	0.024

### 3 讨论

D-D 是一种来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白,被证实在多种血栓性疾病中表达升高<sup>[4]</sup>。当机体处于血液高凝状态时,内源性纤维蛋白溶解,导致内源

性纤维蛋白的产物 D-D 升高,表明机体存在继发性纤溶过程<sup>[5-7]</sup>。因此,D-D 可作为交联纤维蛋白的特异性标志物,用来鉴别纤维溶解为原发性还是继发性的反应。

本组数据显示,96 例 NSCLC 患者中 D-D 阳性者 26 例,占 27.08%。D-D 水平与 TNM 分期、分化程度和 ECOG 评分有相关性,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),与年龄、性别、病理类型无关,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示 NSCLC 患者基线 D-D 水平可很好地提示 TNM 分期、分化程度和 ECOG 评分。张平平<sup>[3]</sup>报道显示,肿瘤体积大、临床分期晚、淋巴结远处转移的 NSCLC 患者的基线 D-D 水平较高,与本组研究结果一致。而李佩章等<sup>[8]</sup>报道显示,NSCLC 患者 D-D 水平在肿瘤大小、病理类型和临床分期等特征中无明显关联。因此,有关 NSCLC 患者基线 D-D 水平与临床病理参数之间的确切关系尚需要大样本研究作进一步分析验证。

NSCLC 患者 D-D 水平升高被大多数研究证实<sup>[9-10]</sup>,其机制可能是:(1)在 NSCLC 患者机体内,肿瘤细胞进入血液循环,刺激内皮细胞分泌大量组织因子,导致凝血系统激活,诱导血栓生成,表现为 D-D 水平上升;(2)NSCLC 患者机体肿瘤细胞自身因分化,导致血浆素原类激活因子和血管形成因子生成增多,最终导致 D-D 水平上升。本研究结果显示,术后 7 d, D-D 阳性者 14 例,占 14.58%,与术前 D-D 阳性率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),与文献<sup>[5,11]</sup>结果一致。该结果表明,NSCLC 患者血清 D-D 水平变化可能与肿瘤负荷存在一定关系,其可能的机制是手术治疗后 NSCLC 患者病情有一定好转,肿瘤细胞水平降低,在一定程度上纠正了凝血机制的紊乱,降低了纤维蛋白等的产生,表现为 D-D 水平下降<sup>[12-13]</sup>。

本组数据显示,D-D 阳性和阴性患者总生存时间分别为 44.9 个月和 56.8 个月,5 年总生存率分别为 23.08%(6/26)和 57.14%(40/70),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示 D-D 水平升高是 NSCLC 患者预后不佳的标志。进一步作 COX 分析显示,D-D 是 NSCLC 患者远期预后的独立预测因素。因此,D-D 水平可作为 NSCLC 患者预后判断的指标。治疗前,及时检测 D-D 水平,对于 D-D 水平较高的患者,应给予针对性治疗,从而降低漏诊的发生,最大程度地改善患者预后。NSCLC 患者凝血系统活化已被证实,其中组织因子在其发生机制中具有重要作用。NSCLC 癌细胞上组织因子表达增多,是凝血活动的促进因素,此时凝血酶原转变为凝血酶,导致凝血发生<sup>[14]</sup>。D-D 作为纤溶激活和凝血的标志物,其水平上升可反映凝血的严重程度,从而预示 NSCLC 患者预后不良。

综上所述,血清 D-D 水平与 TNM 分期、分化程度和 ECOG 评分相关。血清 D-D 水平可作为 NSCLC 患者预后判断的指标,具有一定的临床应用价值。

## 参考文献

- [1] SONG Y, CAI W D, HUANG H, et al. Lesion detection and characterization with context driven approximation in thoracic FDG PET-CT images of NSCLC studies [J]. IEEE Trans Med Imaging, 2014, 33(2): 408-421.
- [2] 王佳丽,袁开芬,张洪鹏. 血浆 D-二聚体水平对非小细胞肺癌患者预后及肺栓塞发生的影响[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(8): 849-852.
- [3] 张平平,孙军伟,卢久琴,等. 非小细胞肺癌患者的基线 D-二聚体水平与预后的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2013, 35(10): 747-750.
- [4] 何阳,刘洪强,王赛博,等. 血浆 D-二聚体和纤维蛋白原测定评价中晚期肺癌患者介入治疗效果[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(4): 491-493.
- [5] 胡国栋,王亚勤,方良伟,等. 非小细胞肺癌患者围术期血浆 D-二聚体水平变化及临床意义[J]. 河北医药, 2016, 38(21): 3234-3236.
- [6] 朱黎容,陈萍. 纤维蛋白原和 D-二聚体在预测非小细胞肺癌术后复发中的价值[J]. 牡丹江医学院学报, 2016, 37(6): 36-38.
- [7] 曲洪澜. 晚期非小细胞肺癌患者血浆纤维蛋白原、D-二聚体水平与预后的相关性分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(19): 2665-2667.
- [8] 李佩章,王英,黄玲莎,等. 血浆 D-二聚体和纤维蛋白原改变在肺癌中的临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(4): 692-693.
- [9] 管金磊,高灵灵,任清华,等. 血浆 D-二聚体、纤维蛋白原水平对 NSCLC 患者放疗后生存的影响[J]. 山东医药, 2016, 56(6): 40-41.
- [10] LIAO C, YU Z, GUO W, et al. Prognostic value of circulating inflammatory factors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Cancer Biomarkers, 2014, 14(6): 469-481.
- [11] 韩啸东,张侠,刘畅,等. 非小细胞肺癌患者血液高凝状态的临床调查[J]. 现代生物医学进展, 2015, 10(5): 882-886.
- [12] 赵文杰,周洪兴,曹琦,等. 血浆 D-二聚体与内毒素水平对判断非小细胞肺癌患者预后的意义[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(5): 340-342.
- [13] 朱辉,张海燕,何明,等. 肺癌患者围手术期血浆 D-二聚体水平变化分析[J]. 天津医药, 2014, 42(7): 710-712.
- [14] 郝玮,郭彩虹,李莉,等. 老年非小细胞肺癌患者血浆 D-二聚体与纤维蛋白原的临床意义及其与化疗的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(23): 3472-3474.