

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 13. 021

血浆 D-二聚体和纤维蛋白原检测在小细胞肺癌中的应用

余 静¹, 陈正华², 熊业春²

1. 湖北省黄石市下陆区东方社区卫生服务中心检验科, 湖北黄石 435004;

2. 湖北省黄石市第五人民医院检验科, 湖北黄石 435005

摘 要:目的 探讨血浆 D-二聚体和纤维蛋白原(FIB)检测在小细胞肺癌(SCLC)中的应用价值。方法 采用免疫比浊法检测 74 例 SCLC 患者(SCLC 组), 70 例肺良性疾病患者(肺良性疾病组), 60 例健康人群(健康对照组)血浆 D-二聚体和 FIB 水平; 分析 D-二聚体及 FIB 与 SCLC 患者临床特征的关系; 比较 SCLC 患者放疗和化疗前后血浆 D-二聚体和 FIB 水平的变化情况。结果 SCLC 组患者血浆 D-二聚体和 FIB 水平均明显高于健康对照组和肺良性疾病组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 广泛性 SCLC(ED-SCLC)患者血浆 D-二聚体水平明显高于局限性 SCLC(LD-SCLC)患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。D-二聚体水平与 SCLC 患者吸烟、肿瘤累及部位、最大肿块直径、远处转移有关($P < 0.05$); FIB 水平与 SCLC 患者肿块数目、病理分型、远处转移有关($P < 0.05$)。SCLC 治疗有效组患者放疗和化疗后血浆 D-二聚体和 FIB 水平较放疗和化疗前均明显下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 但病情稳定组患者放疗和化疗前后 D-二聚体和 FIB 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗无效组患者放疗和化疗后血浆 D-二聚体水平明显升高, 与放疗和化疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 血浆 D-二聚体和 FIB 可作为 SCLC 辅助诊断、病情监测、放疗和化疗疗效和预后判断的观察指标。

关键词: D-二聚体; 纤维蛋白原; 小细胞肺癌**中图分类号:** R378; R734.2**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2019)13-1864-04

Application of plasma D-dimer and fibrinogen detection in small cell lung cancer

YU Jing¹, CHEN Zhenghua², XIONG Yechun²

1. Department of Clinical Laboratory, Dongfang Community Health Service Center of Xialu District in Huangshi, Huangshi, Hubei 435004, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Fifth People's Hospital of Huangshi, Huangshi, Hubei 435005, China

Abstract: **Objective** To explore the application value of plasma D-dimer and fibrinogen (FIB) in small cell lung cancer (SCLC). **Methods** Plasma D-dimer and FIB levels were measured by immunoturbidimetric assay in 74 SCLC patients (SCLC group), 70 benign lung disease patients (benign lung disease group), and 60 healthy people (healthy control group). The relationship between the D-dimer and FIB levels and clinical features of SCLC patients was analyzed. The plasma of D-dimer and FIB levels before and after radiotherapy and chemotherapy in SCLC patients were compared. **Results** Plasma D-dimer, FIB levels in the SCLC group were significantly higher than those in the healthy control group and benign lung disease group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The level of plasma D-dimer in extensive SCLC (ED-SCLC) patients was significantly higher than that in limited SCLC (LD-SCLC) patients, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). In SCLC patients, the D-dimer level was associated with smoking, tumor involvement site, maximum mass diameter, and distant metastasis ($P < 0.05$). FIB level was correlated with the number of tumors, pathological type and distant metastasis ($P < 0.05$). After radiotherapy and chemotherapy, the levels of D-dimer and FIB were significantly lower than those before treatment in the treatment effective group ($P < 0.05$), but there was no statistically significant difference in the stable group ($P > 0.05$). The level of D-dimer was significantly increased in the treatment ineffective group after radiotherapy and chemotherapy, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Plasma D-dimer and FIB can be used as observational indexes for SCLC-assisted diagnosis, disease monitoring, radiotherapy and chemotherapy efficacy and prognosis.

Key words: D-dimer; fibrinogen; small cell lung cancer

肺癌是当今世界范围内发病率和病死率居首位的恶性肿瘤,对人类健康造成极大威胁。小细胞肺癌(SCLC)属于恶性程度极高的神经内分泌肿瘤,约占肺癌的 15%~20%,具有生长快、易转移、早期对放疗和化疗敏感等特征^[1]。相关研究已证实,肿瘤与凝血和纤维溶解异常密切相关^[2]。肿瘤细胞可释放一些细胞因子,激活单核细胞、血小板、血管内皮细胞等,促进凝血活性物质的高表达,使血液处于高凝状态。D-二聚体和纤维蛋白原(FIB)是血浆中重要的凝血因子,是反映人体内高凝状态和纤溶亢进的标记物^[3]。目前发现,D-二聚体和 FIB 水平升高可见于多种肿瘤,如肺癌、肝癌、直肠癌等,但在 SCLC 中的研究不多。本研究通过回顾性分析 SCLC 患者血浆中 D-二聚体和 FIB 水平,探讨 D-二聚体及 FIB 在 SCLC 中的表达及其疗效监测中的价值,尤其是 D-二聚体及 FIB 与 SCLC 临床特征的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2018 年 3 月在黄石市第五人民医院住院治疗的 SCLC 患者 74 例作为 SCLC 组,其中男 54 例,女 20 例;年龄 42~84 岁;均经病理或组织学确诊。按照美国国立综合癌症网络 SCLC 指南进行分期^[4],局限性 SCLC(LD-SCLC) 24 例,广泛性 SCLC(ED-SCLC)50 例,并详细记录各种临床特征。另选取同期肺良性疾病患者 70 例作为肺良性疾病组,健康体检人群 60 例作为健康对照组。所有研究对象均排除严重心脑血管疾病、肝肾功能不全、血栓等,且在 1 个月内未服用影响凝血和纤溶的药物。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 采用日本 Sysmex 公司 CS5100 全自动凝血仪进行检测,D-二聚体和 FIB 试剂均购于德国 Siemens 公司。所有操作严格按照仪器和试剂说明书执行,并保证质控在控。

1.3 方法 肺良性疾病组和健康对照组均于清晨空腹采集枸橼酸钠 1:9 抗凝静脉血 1.8 mL,SCLC 患者于治疗前、化疗和放疗(依托泊苷联合顺铂化疗或者依托泊苷联合顺铂化疗+胸部放疗)2 个周期后第 5~7 天采集清晨空腹枸橼酸钠 1:9 抗凝静脉血 1.8 mL,3 000 r/min 离心 15 min,1 h 内上机检测完毕。

1.4 疗效评估 按照实体瘤疗效评价标准对 SCLC 患者进行评估,分为治疗有效组(包括完全缓解和部分缓解)、病情稳定组、治疗无效组。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析处理,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血浆 D-二聚体和 FIB 水平比较 见表 1。SCLC 组患者 D-二聚体水平明显高于健康对照组和肺良性疾病组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),ED-

SCLC 组患者 D-二聚体水平明显高于 LD-SCLC 组,差异有统计学意义($P = 0.031$)。SCLC 组患者 FIB 水平高于健康对照组和肺良性疾病组,差异均有统计学意义($P = 0.042, 0.044$),但 ED-SCLC 组和 LD-SCLC 组 FIB 水平比较,差异无统计学意义($P = 0.11$)。

表 1 各组血浆 D-二聚体和 FIB 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	D-二聚体(mg/L)	FIB(g/L)
健康对照组	60	0.21±0.13*	2.52±0.45*
肺良性疾病组	70	0.38±0.22*	2.64±0.66*
SCLC 组	74	2.13±1.05	4.41±1.83
LD-SCLC 组	24	1.52±0.97	3.85±1.62
ED-SCLC 组	50	2.61±1.33 [△]	4.84±2.24

注:与 SCLC 组比较,* $P < 0.05$;与 LD-SCLC 组比较,[△] $P < 0.05$

2.2 SCLC 患者 D-二聚体和 FIB 水平与临床特征的关系 见表 2。SCLC 患者 D-二聚体水平与患者性别、年龄、肿块数目、病理分型无关($P > 0.05$),而与吸烟、肿瘤累及部位、最大肿块直径、远处转移有关($P < 0.05$);FIB 水平与性别、年龄、吸烟、肿瘤累及部位、最大肿块直径均无关($P > 0.05$),而与肿块数目、病理分型、远处转移有关($P < 0.05$)。

表 2 SCLC 患者 D-二聚体和 FIB 水平与临床特征的关系($\bar{x} \pm s$)					
临床特征	<i>n</i>	D-二聚体(mg/L)	<i>P</i>	FIB(g/L)	<i>P</i>
性别	男	54 1.76±1.15	0.144	4.05±1.78	0.316
	女	20 2.36±1.52		4.84±2.02	
年龄(岁)	<60	32 1.83±1.23	0.205	4.25±2.17	0.709
	≥60	42 2.30±1.82		4.68±2.53	
吸烟	无	28 1.61±1.14	0.039	4.11±2.15	0.564
	有	46 2.57±1.32		4.78±2.06	
肿瘤累及部位	肺门	48 2.63±1.73	0.036	3.87±1.96	0.095
	其他	26 1.58±0.93		4.91±2.28	
肿块数目(个)	≤3	25 1.90±1.05	0.237	3.81±1.74	0.047
	>3	49 2.44±1.37		4.91±2.09	
最大肿块直径(cm)	<3	41 1.63±1.17	0.041	3.97±2.11	0.089
	≥3	33 2.53±1.51		4.87±2.46	
病理分型	中央型	51 1.75±1.41	0.056	4.98±2.42	0.033
	周围型	23 2.47±1.24		3.85±2.27	
远处转移	无	30 1.65±1.22	0.049	3.79±2.14	0.027
	有	44 2.52±1.54		5.06±2.37	

2.3 SCLC 患者放疗和化疗前后血浆 D-二聚体和 FIB 水平比较 见表 3。SCLC 患者经过至少 2 个周期放疗和化疗后,治疗有效组 D-二聚体和 FIB 水平较放疗和化疗前均明显下降,差异均有统计学意义($P =$

0.027、0.048);病情稳定组 D-二聚体和 FIB 水平放疗和化疗前后比较差异均无统计学意义($P=0.565$ 、 0.617);治疗无效组放疗和化疗后 D-二聚体水平进一步升高,与放疗和化疗前比较差异有统计学意义($P=0.037$),但 FIB 水平放疗和化疗前后比较差异无统计

学意义($P=0.364$)。治疗无效组 D-二聚体和 FIB 水平均明显高于治疗有效组,差异均有统计学意义($P=0.037$ 、 0.014);治疗无效组 FIB 水平明显高于病情稳定组,差异有统计学意义($P=0.046$)。

表 3 SCLC 患者放疗和化疗前后 D-二聚体和 FIB 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	D-二聚体(mg/L)		P	FIB(g/L)		P
		放疗和化疗前	放疗和化疗后		放疗和化疗前	放疗和化疗后	
治疗有效组	24	1.68±1.07	1.03±1.14	0.027	3.88±2.04	2.76±2.24	0.048
病情稳定组	28	2.10±1.13	2.56±1.53	0.565	4.17±2.13	3.84±2.46	0.617
治疗无效组	22	2.45±1.23*	3.46±1.65*	0.037	5.01±1.82*△	5.62±2.17*△	0.364

注:与治疗有效组比较,* $P<0.05$;与病情稳定组比较,△ $P<0.05$

3 讨 论

D-二聚体是交联纤维蛋白经纤溶酶分解作用后形成的最终产物;FIB 是血浆中水平最高的凝血因子,同时也是一种急性时相反应蛋白,人体血浆 D-二聚体和 FIB 水平高低可反映机体凝血状态和纤溶系统亢进程度^[5]。已有研究表明,肿瘤细胞不仅可表达促凝活性物质,还可释放组织因子和细胞因子,从而活化凝血酶,激活凝血系统,促进 FIB 生成^[6];同时肿瘤细胞还可以激活巨噬细胞、血小板等,导致血栓形成及 D-二聚体水平升高,临床上将这种恶性肿瘤伴有凝血功能紊乱和纤维溶解异常的现象称为 Trousseau 综合征^[7]。

本研究发现,SCLC 患者 D-二聚体和 FIB 水平明显高于健康对照组和肺良性疾病组,差异均有统计学意义($P<0.05$),ED-SCLC 患者 D-二聚体水平明显高于 LD-SCLC 患者,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 D-二聚体和 FIB 水平不仅与 SCLC 患者的肿瘤发生密切相关,还与肿瘤细胞的分布密切相关,有助于 ED-SCLC 和 LD-SCLC 之间的鉴别。SCLC 与其他肿瘤细胞和正常细胞比较,具有多种激活凝血途径的方式。SCLC 肿瘤细胞不仅能分泌组织因子等间接激活凝血系统,还可分泌癌性促凝血因子直接激活凝血系统,尤其是当肿瘤细胞浸润血管内皮后,使其丧失了抗血栓能力,进一步导致患者处于高凝状态;同时还可通过反应性白细胞和血小板凝集活性因子,刺激血浆 D-二聚体和 FIB 水平明显升高。

本研究发现,SCLC 患者 D-二聚体水平与患者吸烟、肿瘤累及部位、最大肿块直径、远处转移有关($P<0.05$),FIB 水平与肿块数目、病理分型、远处转移有关($P<0.05$)。表明 SCLC 患者 D-二聚体和 FIB 水平与肿瘤细胞的生长、转移也密切相关。吸烟是肺癌发生的高危因素之一,长期吸烟可致呼吸道屏障及肺组织血管内皮细胞受损,血液黏滞度增高,易导致微血栓形成^[8];肺门是 SCLC 易感染的部位,也是肺动静脉、支气管、淋巴管等汇集的地方,肿瘤细胞在此处

生长较快,易发生转移,常引发血栓,故当肿瘤细胞累及肺门、肿瘤体积较大、出现转移时,D-二聚体水平升高幅度较大。FIB 水平与肿块数目有关,这是因为 FIB 分解形成的纤维蛋白可为肿瘤细胞的生长、侵袭和转移提供支架;同时 FIB 还可以成为血小板和肿瘤细胞结合的黏附分子配体,促进肿瘤细胞的浸润和转移^[9-10],故在肿瘤发生远处转移时,FIB 水平也会明显升高。FIB 水平与周围性肺癌相关,这可能是因为周围性肺癌常以发热为首发症状,被误认为是炎症,常在确诊为 SCLC 前使用了大量的抗菌药物治疗,一方面直接刺激血管内皮,导致凝血因子释放增加、抗凝物质活性降低;另一方面肝细胞也受到一定程度的损伤,降低了纤溶酶抑制物的合成,从而减少了 FIB 的降解,导致 FIB 水平升高。

本研究发现,SCLC 患者血浆 D-二聚体和 FIB 可作为放疗和化疗疗效判断的指标,尤其是 D-二聚体水平在治疗有效组和治疗无效组中明显下降和上升,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗无效组血浆 D-二聚体和 FIB 水平高于治疗有效组,差异均有统计学意义($P<0.05$),治疗无效组患者 FIB 水平明显高于病情稳定组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示放疗和化疗前 SCLC 患者血浆 D-二聚体和 FIB 水平对放疗和化疗疗效判断有一定预测价值。血浆 D-二聚体和 FIB 水平升高,表明患者处于高凝状态,而血液高凝是诱发静脉血栓栓塞症(VTE)的基础^[11]。高凝血状态可反作用于肿瘤,促进肿瘤细胞增殖、侵袭及形成肿瘤新生血管。D-二聚体水平在肺癌患者中升高会大大增加血栓形成的概率,为肿瘤转移提供条件^[12-13];同时,肿瘤栓子能大大提高 D-二聚体在靶器官血管壁上的黏附性,从而增加发生远处转移的概率^[14]。因此,合并 VTE 是 SCLC 预后不良的因素之一。

总之,血浆 D-二聚体和 FIB 在 SCLC 患者中可明显升高,尤其是 D-二聚体水平升高还有助于 LD-SCLC 和 ED-SCLC 的鉴别诊断;血浆 D-二聚体和

FIB 水平还与 SCLC 患者的临床特征有关;放疗和化疗前血浆 D-二聚体和 FIB 水平与预后也有一定相关性,其中血浆 D-二聚体还可作为放疗和化疗疗效判断的指标。D-二聚体和 FIB 检测快速、方便、价廉,可广泛应用于 SCLC 患者的辅助诊断、病情监测、预后判断和疗效监测。

参考文献

[1] 申旺,凌寿坚,叶丽燕,等. D-二聚体检测在非小细胞肺癌中的临床意义[J]. 检验医学, 2015, 30(4): 318-320.

[2] GO S I, LEE M J, LEE W S, et al. D-Dimer can serve as a prognostic and predictive biomarker for metastatic gastric cancer treated by chemotherapy[J]. Medicine, 2015, 94(30): 951-954.

[3] 张金虹,孙延庆,周春红,等. D-二聚体及纤维蛋白原对老年髋部骨折患者围术期深静脉血栓形成的诊断价值[J]. 山东医药, 2012, 52(18): 44-45.

[4] 申旺,王希平,叶丽燕,等. 胃泌素释放肽前体和神经元特异性烯醇化酶在小细胞肺癌诊疗中的应用[J]. 热带医学杂志, 2015, 15(9): 1232-1235.

[5] HAN C, ZHAO Y, CHENG W, et al. The performance of age-adjusted D-dimer cut-off in Chinese outpatients with suspected venous thromboembolism [J]. Thromb Res, 2015, 136(4): 739-743.

[6] SAKURAI M, SATOH T, MATSUMOTO K, et al. High pretreatment plasma D-dimer levels are associated with poor prognosis in patients with ovarian cancer independently of venous thromboembolism and tumor extension [J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25(4): 593-598.

[7] MEGO M, KARABA M, MINARIK G, et al. Relationship

between circulating tumor cells, blood coagulation and urokinase-plasminogen-activator system in early breast cancer patients[J]. Breast J, 2015, 21(2): 155-160.

[8] NEKI K, KAWAHARA H, WATANABE K, et al. Usefulness of circulating tumor cells after preliminary chemotherapy for prediction of response to further anticancer therapy in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer[J]. Anticancer Res, 2013, 33(4): 1769-1772.

[9] 胡泓,王伟,潘虹,等. 纤维蛋白原和 D-二聚体与老年晚期非小细胞肺癌化疗疗效和无进展生存期的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(3): 589-591.

[10] 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.

[11] 刘春花,巩平,杨杰. 肺癌患者外周血中循环肿瘤细胞与 D-二聚体纤维蛋白原及血小板的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(5): 368-371.

[12] GE L P, LI J, BAO Q L, et al. Prognostic and predictive value of plasma D-dimer in advanced non-small cell lung cancer patients undergoing first-line chemotherapy [J]. Chin Transl Oncol, 2015, 17(1): 57-64.

[13] 单霞,朱颖,杨健,等. 血浆 D-二聚体水平对晚期非小细胞肺癌患者化疗效果的预测价值[J]. 江苏医药, 2018, 44(9): 1050-1053.

[14] 邓淑萍,勒建军,田蕊,等. 肺癌患者血浆 D-二聚体、纤维蛋白原水平分析[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 36(12): 922-925.

(收稿日期:2019-01-20 修回日期:2019-04-30)

(上接第 1863 页)

血调查[J]. 临床输血与检验, 2016, 18(6): 528-531.

[4] 王洪燕,褚晓凌,郭永建. 英国《成人重症患者贫血与红细胞输血管理指南》之解读[J]. 中国输血杂志, 2013, 26(2): 194-200.

[5] 郭永建. 英国和美国 AABB 红细胞输注指南推荐意见的比较[J]. 中国输血杂志, 2017, 30(1): 104-107.

[6] HUTTON B, FERGUSON D, TINMOUTH A, et al. Transfusion rates vary significantly amongst canadian medical centres[J]. Can J Anaesth, 2005, 52(6): 581-590.

[7] CORWIN H L, GETTINGER A, PEARL R G, et al. The CRIT study: anemia and blood transfusion in the critically ill—current clinical practice in the United States[J]. Crit Care Med, 2004, 32(1): 39-52.

[8] FINFER S, LIU B, TAYLOR C, et al. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units[J]. Critical Care, 2010, 14(5): 185-197.

[9] 魏晴,邓熙,彭春秀,等. 危重患者红细胞输注的临床研究[J]. 临床血液学杂志(输血与检验版), 2009, 22(4): 416-

417.

[10] 郭永建. 英国《大出血患者血液管理实用指南》主要内容及其启示[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(7): 856-865.

[11] GAJIC O, RANA R, WINTERS J L, et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176(9): 886-891.

[12] VLAAR A P, HOFSTRA J J, DETERMANN R M, et al. The incidence, risk factors, and outcome of transfusion-related acute lung injury in a cohort of cardiac surgery patients: a prospective nested case-control study[J]. Blood, 2011, 117(16): 4218-4225.

[13] 安媛,王和,原杰,等. 输血相关性急性肺损伤的研究进展与防治[J]. 北京医学, 2017, 39(4): 402-404.

[14] 中国输血协会临床输血学专业委员会. 血液成分输注临床路径》制订协作组[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(2): 81-84.

(收稿日期:2019-01-18 修回日期:2019-04-28)