血浆 D-二聚体检测在肺癌化疗评估中的临床意义

高丽, 刘斌

作者单位: 阜阳市人民医院呼吸与危重症医学科, 安徽 阜阳 236000

摘要:目的 探讨血浆 D-二聚体在肺癌化疗评估中的意义。方法 观察组选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月阜阳市人民医院 68 例首次确诊的肺癌病人, 所有病人经含铂双药一线方案进行化疗, 同时另选取同医院 34 例健康体检者为健康对照组。采用免疫比浊法测定肺癌组病人化疗前后血浆 D-二聚体的含量, 以及体检者的血浆 D-二聚体含量。结果 肺癌组化疗前及化疗后血浆 D-二聚体水平均高于对照组 ($P < 0.001$); IV 期肺癌病人血浆 D-二聚体含量高于 III 期肺癌病人 ($P < 0.05$); 小细胞肺癌 (SCLC) 与非小细胞肺癌 (NSCLC) 病人的血浆 D-二聚体含量差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 化疗后, 疗效评估为有效组病人的血浆 D-二聚体含量 $0.650(0.360, 1.000)$ mg/L 低于化疗前 $0.810(0.360, 1.680)$ mg/L ($Z = -2.989, P = 0.003$); 进展组血浆 D-二聚体含量 $0.830(0.550, 2.130)$ mg/L 高于化疗前 $0.470(0.240, 1.030)$ mg/L ($Z = -3.582, P < 0.001$)。结论 肺癌分期越晚、化疗效果越差、病情越重, 血浆 D-二聚体水平越高, 血浆 D-二聚体检测对于肺癌化疗疗效、病情变化的评估具有一定临床价值。

关键词: 肺肿瘤; 嘧啶二聚物/诊断应用; 抗肿瘤联合化疗方案

Clinical significance of plasma D-dimer in evaluating the chemotherapeutic efficacy of lung cancer

GAO Li, LIU Bin

Author Affiliation: Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Fuyang People's Hospital, Fuyang, Anhui 236000, China

Abstract: Objective To investigate the significance of plasma D-dimer in evaluating the chemotherapeutic efficacy of lung cancer. **Methods** Sixty-eight patients with lung cancer confirmed for the first time in Fuyang People's Hospital from January 2017 to January 2019 were all treated by platinum-based chemotherapy. In addition, 34 healthy people in the same hospital were selected as the control group. Immunoturbidimetry was used to determine the level of plasma D-dimer in patients with lung cancer before and after chemotherapy, and the level of plasma D-dimer in healthy controls. **Results** The levels of plasma D-dimer of the observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.001$). The levels of plasma D-dimer in patients with stage IV lung cancer was significantly higher than that in patients with stage III lung cancer ($P < 0.05$). There was no significant difference in the level of plasma D-dimer between small cell lung cancer (SCLC) patients and non-small cell lung cancer (NSCLC) patients ($P > 0.05$). After chemotherapy, the level of plasma D-dimer in patients with CR and PR was lower than that before chemotherapy [$0.810(0.360, 1.680)$ mg/L vs. $0.650(0.360, 1.000)$ mg/L, $Z = -2.989, P = 0.003$]; but the level of plasma D-dimer in patients with PD was higher than that before chemotherapy [$0.470(0.240, 1.030)$ mg/L vs. $0.830(0.550, 2.130)$ mg/L, $Z = -3.582, P < 0.001$]. **Conclusion** The later the stage of lung cancer, the poorer the chemotherapeutic efficacy, the worse the disease, the higher the level of the plasma D-dimer. The detection of plasma D-dimer may be helpful to evaluate chemotherapeutic efficacy and change in patients' condition in patients of lung cancer.

Key words: Lung neoplasms; Pyrimidine dimers/diagnostic use; Antineoplastic combined chemotherapy protocols

据统计, 目前世界上死亡率最高的恶性肿瘤是肺癌^[1], 我国肺癌 2015 年的新发病例数为 73 万, 其所致的死亡病例数为 61 万^[2], 手术、放疗、化疗、靶向治疗是目前肺癌主要的治疗方法。研究发现, 凝血和纤溶活性与大多数恶性肿瘤密切相关^[3], 目前血浆 D-二聚体(D-dimer)检测已被列为肺癌常规检测项目, 其能否预测肺癌的预后及评价疗效, 临床

中最近有相关研究报道^[4]。本研究对 68 例肺癌病人及 34 例健康对照组的血浆 D-二聚体进行检测, 以探讨血浆 D-二聚体水平与肺癌分期、病理类型、化疗疗效的关系。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月阜阳市人民医院呼吸与危重症医学科首次确诊的肺

癌病人 68 例, 年龄(64.91 ± 9.1)岁, 范围为 32~83 岁, 其中男 49 例, 女 19 例。所有病人均经病理检查确诊为肺癌, 经含铂双药方案进行一线化疗, 且每例病人均完成 2 个周期化疗后再进行评估。排除严重心、肝、肾、感染性疾病, 1 个月内有手术史、创伤史, 及近期有服用抗凝药物或(和)激素类史的病人。按照国际肺癌研究协会第 8 版 TNM 分期标准^[5], 对纳入的 68 例病人进行 TNM 分期, 其中 I 期 1 例, II 期 1 例, III 期 25 例, IV 期 41 例; 68 例病人根据不同病理结果, 其中小细胞肺癌(SCLC)25 例, 非小细胞肺癌(NSCLC)43 例。同时从同医院体检中心另选取 34 例健康体检者作为健康对照组, 其中男 18 例, 女 16 例, 年龄(61.79 ± 12.89)岁, 范围为 26~82 岁。两组性别、年龄差异无统计学意义($\chi^2 = 3.675$, $P = 0.055$; $t = 1.410$, $P = 0.162$)。研究对象或其近亲属知情同意, 本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 血浆 D-二聚体检测方法 ①血浆制备: 肺癌组病人化疗前及化疗 2 个周期结束后 3 周分别抽取空腹静脉血 2 mL。体检当天, 健康对照组空腹抽取静脉血 2 mL。肺癌组及健康对照组的血标本均按照抗凝剂与血 1:9 的比例进行配制, 然后再以 3 800 r/min 离心 10 min, 分离出待检测的血浆。②血浆 D-二聚体检测: 使用免疫比浊法检测血浆 D-二聚体, 严格按照说明书进行操作, 使用的是日本希森美康产品有限公司的全自动血液凝固分析仪 Sysmex CS-5100 及其配套试剂。③记录分析结果, 检测结果的可报告区间: 0.19~35.20 mg/L。

1.3 疗效评价 采用实体瘤疗效评价标准(RECIST), 将化疗效果分为: 完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、进展(PD)、稳定(SD), 本研究将(CR+PR)组化划分为化疗有效组。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析, 非正态分布的计量资料以中位数(下、上四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示, 采用 Wilcoxon 秩和检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康对照组与肺癌组化疗前血浆 D-二聚体比较 健康对照组血浆 D-二聚体水平低于肺癌组化疗前的水平, 差异有统计学意义 $[0.205(0.190, 0.273)$ mg/L 比 $0.630(0.298, 1.370)$ mg/L, $Z = -5.570$, $P < 0.001$]。

2.2 健康对照组与肺癌组化疗后血浆 D-二聚体比较 健康对照组血浆 D-二聚体水平低于化疗后的肺癌组, 差异有统计学意义 $[0.205(0.190, 0.273)$ mg/L

比 $0.715(0.413, 1.113)$ mg/L, $Z = -6.602$, $P < 0.001$]。

2.3 肺癌组不同临床分期 D-二聚体水平比较(化疗前) 肺癌病人的 D-二聚体水平与临床分期有关, III 期肺癌病人 D-二聚体含量低于 IV 期, 差异有统计学意义 $[0.360(0.200, 0.835)$ mg/L 比 $0.840(0.420, 2.335)$ mg/L, $Z = -3.062$, $P = 0.002$]。

2.4 肺癌组不同病理类型 D-二聚体水平比较 肺癌组 D-二聚体水平与病理类型不相关, 小细胞肺癌和非小细胞肺癌 D-二聚体水平差异无统计学意义 $[0.810(0.305, 1.105)$ mg/L 比 $0.610(0.290, 1.760)$ mg/L, $Z = -0.407$, $P = 0.684$]。

2.5 化疗有效组化疗前后 D-二聚体水平比较 化疗有效组(CR+PR)共 47 例, 化疗前 D-二聚体水平高于化疗后 D-二聚体水平, 差异有统计学意义 $[0.810(0.360, 1.680)$ mg/L 比 $0.650(0.360, 1.000)$ mg/L, $Z = -2.989$, $P = 0.003$]。

2.6 PD 组化疗前后 D-二聚体水平比较 进展组(PD 组)共 19 例, 化疗前 D-二聚体水平低于化疗后 D-二聚体水平, 差异有统计学意义 $[0.470(0.240, 1.030)$ mg/L 比 $0.830(0.550, 2.130)$ mg/L, $Z = -3.582$, $P < 0.001$]。

3 讨论

肺癌是全球癌症相关死亡最主要的原因, 且肺癌病人化疗期间会产生多种症状群, 给病人生活质量带来严重影响^[6]。根据 WHO 公布的数据(GLOBOCAN 2012), 2012 年全球新发肺癌人数 182.5 万, 占有癌症(不包括非黑色素瘤皮肤癌)发病人数的 13.0%, 由于约 75% 病人就诊时已是肺癌晚期, 故其 5 年生存率低于 20%。因此, 要提高病人的生存率就必须重视早期诊断和规范化治疗, 临床上亟需一些简单、便携生物标记物对肺癌诊断及治疗提供指导。血浆 D-二聚体是交联纤维蛋白在纤溶系统作用下产生的可溶性降解产物, 为一个特异性的纤溶过程标志物, 对血栓形成具有很高的敏感性, 可作为深静脉血栓的特异性诊断指标, 常见于肺栓塞、下肢深静脉血栓、感染^[7]、手术后等, 近几年国内外研究发现, 多种恶性肿瘤如肺癌、胃肠道癌、鼻咽癌等^[8-11]均出现 D-二聚体增高现象, 这与癌组织崩解、坏死、释放促凝物质有关。

本研究中, 首诊肺癌病人, 化疗前血浆 D-二聚体含量较健康体检者明显升高, 经过化疗后, 不论化疗效果是进展还是缓解, 肺癌病人 D-二聚体较健康体检者均明显升高, 提示肺癌病人体内可能存在血液的高凝状态, 虽然经过化疗控制一部分癌细胞扩散, 但这种高凝状态无法消除。既往研究发现,

肺癌病人存在血液高凝状态可能与肺癌干扰纤溶系统、分泌促进凝血的物质、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)过表达等相关^[12]。本研究还发现,肺癌病人血浆D-二聚体水平与临床分期相关,临床分期为Ⅳ期肺癌病人的血浆D-二聚体水平高于Ⅲ期肺癌病人,差异有统计学意义($P=0.002$),说明肺癌病人临床分期越晚,血浆D-二聚体含量越高,这与国内缪敏等^[8,13]研究结果是一致的,肺癌临床分期越晚,凝血异常越严重,也预示着预后越差,可见血浆D-二聚体持续高水平可作为肺癌预后不良的独立危险因素。肺癌的组织病理学分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌两大类,其中,非小细胞肺癌最为常见,约占肺癌总发病率的85%,该研究结果发现,小细胞肺癌与非小细胞肺癌化疗前血浆D-二聚体水平无统计学意义($P=0.684$),说明D-二聚体水平与病理类型无明显相关性,无论小细胞肺癌还是非小细胞肺癌,D-二聚体水平均升高,与王会芳等^[13]的研究一致。

本研究结果,肺癌组经过2个周期含铂双药一线化疗后,评估疗效为有效组(CR+PR)的病人血浆D-二聚体含量水平较化疗前明显下降($P=0.003$),与田文等^[14]研究结果一致,考虑有效的化疗使得病情好转,原发灶缩小,肿瘤负荷减少,一定程度上改善了血液的高凝状态,血栓的风险亦减少。但是化疗后评估为进展组(PD)的病人,血浆D-二聚体含量水平则较化疗前明显升高($P<0.001$),表明化疗效果差的病人,体内肿瘤负荷加重,分泌促凝血因子增多,血栓栓塞的危险性增大,预后相对较差,因此,监测肺癌病人化疗前后血浆D-二聚体含量的变化,不仅可以评估肺癌病人的化疗疗效,另外也可以预测肺癌的病情进展情况。

综上所述,血浆D-二聚体含量虽然是血栓的特异性标志物,但与肺癌的早期发现、分期、化疗效果、评估预后密切相关,分期越晚、化疗效果越差、病情越重,血浆D-二聚体水平越高,且血浆D-二聚体含量的检测方法简单、方便、快速、价廉,灵敏度及特异度较高,临床上容易获取,在肺癌诊断、治疗、判断预后等方面中具有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] ADDARIO BJ. Lung cancer is a global epidemic and requires a global effort[J]. *Ann Transl Med*, 2015, 3(2):26.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-116.
- [3] AY C, DUNKLER D, PIRKER R, et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients[J]. *Haematologica*, 2012, 97(8):1158-1164.
- [4] 宋龙霞,王越,张盼盼,等.血浆D-二聚体在老年晚期小细胞肺癌患者化疗前后的变化及临床意义[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(12):2265-2268.
- [5] GOLDSTRAW P, CHANSKY K, CROWLEY J, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(1):39-51.
- [6] 李凌云,张宁.肺癌60例化疗期间的症状群与生活质量研究[J]. *安徽医药*, 2019, 23(5):952-954.
- [7] 黄朋,方恋,陈波,等.重症肺炎患者血清降钙素原、C-反应蛋白、D-二聚体及炎症因子水平变化及其临床意义[J]. *安徽医药*, 2018, 22(3):478-482.
- [8] 缪敏,祁永军,蔡培培. D-二聚体检测在肺癌诊断及疗效评估中的意义[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2015, (3):181-183.
- [9] CHEN WH, TANG LQ, WANG FW, et al. Elevated levels of plasma D-dimer predict a worse outcome in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:583.
- [10] LIU L, ZHANG X, YAN B, et al. Elevated plasma D-Dimer levels correlate with long term survival of gastric cancer patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (3) : e90547. DOI: 10.1371 / journal.pone.0090547.
- [11] ZHU L, LIU B, ZHAO Y, et al. High levels of D-dimer correlated with disease status and poor prognosis of inoperable metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab [J]. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10 Suppl:246-251.
- [12] ZABOROWSKA-SZMIT M, KOWALSKI DM, PIÓREK A, et al. A decrease in D-dimer concentration and an occurrence of skin rash as iatrogenic events and complementary predictors of survival in lung cancer patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors [J]. *Pharmacol Rep*, 2016, 68(6):1140-1148.
- [13] 王会芳,于彩霞,王家坡,等.肺癌患者凝血功能相关指标变化及其临床意义[J]. *中华保健医学杂志*, 2015, 17(4):274-276.
- [14] 田文,高敬华,李永生,等.纤维蛋白原水平变化与晚期非小细胞肺癌患者一线化疗疗效与预后的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(19):5415-5416.

(收稿日期:2019-05-21,修回日期:2019-07-01)