

且对水、钠影响较小^[10]。前列腺素合成酶抑制剂如吲哚美辛(消炎痛)等,可减少前列腺素合成,降低肾素、血管紧张素及醛固酮的活性,升高血钾,改善症状,其可单用也可联合保钾利尿剂使用。

综上所述,在临床拟诊为巴特综合征时,有条件者应积极进行基因检查以明确诊断。此外,对该病高危风险家系进行产前诊断是预防疾病再发的重要措施^[11],本病例中,该病人虽然尚无子女出生,但因该病人为 CLCNKB 突变基因的纯合子,对其未来子女相关的产前诊断是有必要的。

参考文献

- [1] BARTTER FC, PRONOVE P, GILL JR, et al. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome[J]. Am J Med, 1962, 33: 811-828.
- [2] 殷方美, 郑方遒, 张鑫, 等. 巴特综合征临床分析[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(8): 528-531.
- [3] NAESSENS M, STEELS P, VERBERCKMOES R, et al. Bartter's and Gitelman's syndromes: from gene to clinic[J]. Nephron Physiology, 2004, 96(3): 65-78.
- [4] 杨梦丝, 彭韶. Bartter 综合征的研究进展[J]. 医学与哲学, 2014, 35(10): 64-66, 77.
- [5] FREMONT OT, CHAN JC. Understanding bartter syndrome and gitelman syndrome[J]. World J Pediatr, 2012, 8(1): 25-30.
- [6] 刘茂静, 于迎, 高洁, 等. 经典型 Bartter 综合征家系 CLCNKB 基因突变分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2011, 27(6): 395-399.
- [7] CHENG CJ, LO YF, CHEN JC, et al. Functional severity of CLCNKB mutations correlates with phenotypes in patients with classic Bartter's syndrome [J]. J Physiol (Lond), 2017, 595(16): 5573-5586.
- [8] 沈晓明. 临床儿科学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 712-714.
- [9] 刘舒蕾, 李志辉, 张良, 等. 巴特综合征 25 例临床特点分析[J]. 中国中西医结合儿科学, 2013, 5(6): 553-554.
- [10] 周美央, 梁华. 巴特综合征研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2017, 27(1): 124-129.
- [11] RACHID ML, DREUX S, PEAN DE PONFILLY G, et al. Prenatal diagnosis of Bartter syndrome: amniotic fluid aldosterone[J]. Prenat Diagn, 2016, 36(1): 88-91.

(收稿日期: 2018-02-03, 修回日期: 2018-05-01)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.06.035

◇临床医学◇

D-二聚体在恶性胸腔积液的表达及临床意义

朱洪斌

作者单位: 安徽医科大学附属巢湖医院呼吸内科, 安徽 合肥 238000

摘要:目的 探讨 D-二聚体在恶性胸腔积液中的表达及临床意义。方法 收集 2016 年 1 月至 2018 年 7 月安徽医科大学附属巢湖医院 64 例胸腔积液病人资料。采用免疫比浊法检测 31 例恶性胸腔积液病人和 33 例良性胸腔积液病人血浆和胸腔积液 D-二聚体的表达, 探讨 D-二聚体的表达差异及诊断恶性胸腔积液的价值。结果 恶性胸腔积液组病人胸液和血浆中 D-二聚体的表达水平高于对照组 ($P < 0.05$), 两者比值同样较对照组增高 ($P < 0.05$)。根据受试者工作特征曲线以胸液 D-二聚体 $4.34 \mu\text{g/mL}$ 为最佳 cut-off 值, 其灵敏度为 88.1%, 特异度为 83.4%; 取胸液与血浆 D-二聚体的比值为 4.37, 其灵敏度和特异度分别为 86.4% 和 89.1%。选择胸液与血浆 D-二聚体比值联合胸液癌胚抗原联合检测, 其灵敏度为 83.7%, 特异度为 93.2%。结论 D-二聚体在恶性胸腔积液中的表达水平较高, 与癌胚抗原联合检测可提高恶性胸腔积液的诊断灵敏度及特异度, D-二聚体可作为诊断恶性胸腔积液的标志物。

关键词: D-二聚体; 胸腔积液; 肺癌; 肿瘤

Expression of D-dimer in malignant pleural effusion and its diagnostic value

ZHU Hongbin

Author Affiliation: Department of Respiratory Medicine, The Affiliated Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 238000, China

Abstract: Objective To explore the expression of D-dimer in malignant pleural effusion (MPE) patients and its diagnostic value. Methods Data of 64 patients with pleural effusion were recruited, who were treated in The Affiliated Chaohu Hospital of Anhui Medical University from January 2016 to July 2018. The expressions of D-dimer in plasma and pleural effusion were detected in 31 malignant

pleural effusion (MPE) cases and 33 benign pleural effusion patients by immuno-turbidimetric method. **Results** The expressions of *D*-dimer in plasma and pleural effusion in MPE group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The plasma/pleural effusion *D*-dimer ratio in MPE group was also higher than that in the control group ($P < 0.05$). According to receiver operating characteristic curve (ROC), the cut-off value for *D*-dimer was defined at 4.34 $\mu\text{g/mL}$. The sensitivity and specificity of *D*-dimer were 88.1% and 83.4%, respectively. The plasma *D*-dimer to pleural effusion *D*-dimer ratio was defined at 4.37. The sensitivity and specificity were 86.4% and 89.1%, respectively. And the sensitivity and specificity of combined measurement with pleural effusion carcinoembryonic antigen (CEA) increased to 83.7% and 93.2%, respectively. **Conclusion** The expression of *D*-dimer in MPE is higher than that in benign pleural effusion, and the combined detection of *D*-dimer and CEA can improve the diagnostic sensitivity and specificity significantly, so *D*-dimer could be used as a biomarker for the diagnosis of MPE.

Key words: *D*-dimer; Pleural effusion; Lung cancer; Carcinoma

恶性胸腔积液是一种全球常见的临床综合征,美国每年大约15万人被报道,欧洲超过10万人^[1],严重威胁人类生命健康,增加医疗负担^[2]。恶性肿瘤并发恶性胸腔积液主要来源于肺癌、乳腺癌、卵巢癌等,其中肺癌约占33%。病人确诊恶性胸腔积液预示着更低的生活质量和更差的预后^[3]。近年来,恶性胸腔积液发病机制的研究取得了进展,但是临床依然缺乏有效地检测和治疗手段^[4]。合适的胸液肿瘤标志物对于恶性胸腔积液的早期诊断临床意义重大。

D-二聚体是特异性交联纤维蛋白的降解产物,异常表达提示体内凝血和纤溶系统激活,临床广泛用于诊断和评估栓塞形成^[5-6]。最新的研究显示肿瘤进程中存在体内凝血异常^[7],*D*-二聚体高表达在卵巢癌、胃癌、肺癌^[8-10],并且可以作为鼻咽癌和胃癌^[11-12]的预后指标。我们推测*D*-二聚体在恶性胸腔积液中可能存在异常表达,可以作为恶性胸腔积液检测指标。本研究通过检测恶性和良性胸腔积液病人血浆和胸液*D*-二聚体表达,探讨其在恶性胸腔积液诊断的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2016年1月至2018年7月安徽医科大学附属巢湖医院64例胸腔积液病人,所有病人资料完整。恶性胸腔积液入组标准:(1)经内科胸腔镜或支气管镜、肺穿刺活检检出肿瘤组织;(2)胸腔积液脱落细胞学检出肿瘤细胞;(3)细胞或组织学阴性的病人诊断,需由2~3名呼吸内科专科医师(至少1名高级职称)结合病人临床资料讨论后确定。良性胸腔积液入组标准:(1)病人临床诊断明确,排除恶性疾病且胸液细胞学阴性。(2)结核性胸膜炎:①痰或胸液中检出抗酸杆菌;②胸膜组织活检检出抗酸杆菌或病理提示结核性肉芽肿;③病人存在结核中毒症状、结核菌素试验阳性、胸部影像学显示结核活动病灶,抗结核治疗

有效^[13]。本研究按照入组标准共得到64例。恶性胸腔积液组31例,其中男18例,女13例,年龄范围为43~87岁,年龄(69.29 ± 13.09)岁,腺癌16例,鳞癌6例,小细胞肺癌1例,淋巴瘤1例,病理未明确7例。良性胸腔积液组33例,其中男22例,女11例,年龄范围为48~90岁,年龄(69.03 ± 11.76)岁,结核性胸膜炎26例,心功能不全3例,肾功能不全伴低蛋白血症2例,1例肺炎旁积液,1例外伤性胸腔积液。两组病人性别、年龄比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.746, P = 0.083; t = 0.842, P = 0.934$)。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,征得病人或其近亲属同意并签署知情同意书。

1.2 标本收集 收集所有病人入院次日空腹静脉血10 mL及治疗前胸腔积液50 mL,按照检测要求分装送检安徽医科大学附属巢湖医院检验科完善检查,包括:癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、*D*-二聚体等。

1.3 标本检测 采用免疫比浊法测定血浆和胸腔积液中*D*-二聚体的表达情况,严格按照说明书操作(STA-Liatest D-Di试剂盒)。血浆和胸腔积液中CEA测定应用电化学发光法,严格按照说明书测定(Cobas CEA试剂盒)。

1.4 统计学方法 所有的数据使用SPSS 18.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组样本间计量资料使用 t 检验,计数资料使用 χ^2 检验。通过受试者工作特征曲线(ROC),确定良恶性胸腔积液鉴别诊断最佳灵敏度、特异度和cut-off值。Pearson方法分析数据间的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *D*-二聚体和CEA在胸胸腔积液和血浆表达情况 本研究检测了两组病人胸液和血浆中*D*-二聚体和CEA表达情况。结果显示,恶性胸腔积液组胸液*D*-二聚体和CEA表达均高于对照组,差异有

统计学意义($P < 0.05$)。两组间血浆 D -二聚体和 CEA 表达差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组间胸液与血浆 D -二聚体和 CEA 比值差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。Box-whisker 图(图 1)表示两组胸液 D -二聚体表达差异有统计学意义($P < 0.05$)。

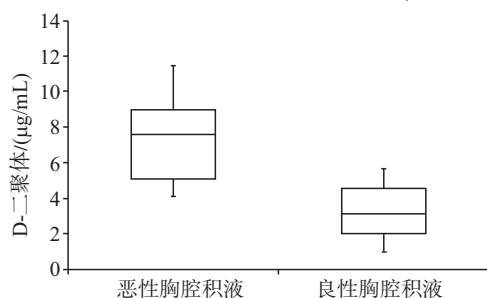


图 1 两组胸腔积液病人胸腔积液 D -二聚体表达情况比较

2.2 胸液 D -二聚体与 CEA 在恶性胸腔积液的相关性分析 为探讨胸液中 D -二聚体和 CEA 表达的关联。本研究用 Pearson 法检测两者相关性。图 2 结果显示, D -二聚体和 CEA 表达存在正相关性($r = 0.452, P < 0.001$),胸液 D -二聚体作为肿瘤标志物诊断恶性胸腔积液具有一定临床价值。

2.3 D -二聚体在恶性胸腔积液的诊断价值 为明确 D -二聚体在恶性胸腔积液的诊断价值。本研究以良性胸腔积液为对照组,用胸液 D -二聚体和胸液

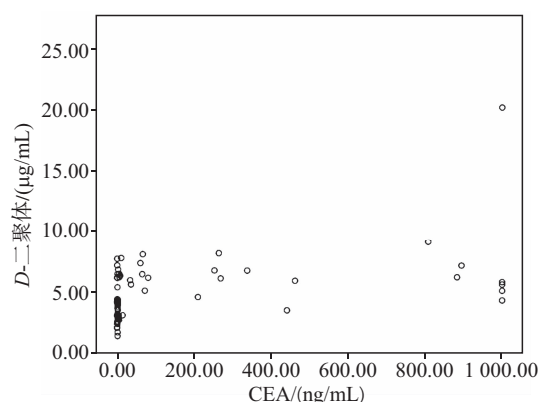


图 2 恶性胸腔积液 D -二聚体与 CEA 表达相关性

与血浆 D -二聚体比值分别绘制 ROC 曲线。图 3A 结果显示选择胸液 D -二聚体为 $4.34 \mu\text{g/mL}$ 为最佳 cut-off 值,ROC 曲线下面积为 $0.791 (P < 0.05)$,其灵敏度为 88.1% ,特异度为 83.4% ;取胸液与血浆 D -二聚体比值为 4.37 ,其灵敏度和特异度分别为 86.4% 和 89.1% ,ROC 曲线下面积为 $0.897 (P < 0.05)$ 。选择胸液与血浆 D -二聚体比值联合胸液 CEA 联合检测,图 3B 结果显示 ROC 曲线下面积为 $0.911 (P < 0.05)$,其灵敏度为 83.7% ,特异度为 93.2% 。提示联合检测对于恶性胸腔积液诊断有更高的临床价值。

表 1 胸腔积液和血浆中 D -二聚体和 CEA 表达情况/ $\bar{x} \pm s$

项目	恶性胸腔积液组($n=31$)	良性胸腔积液组($n=33$)	t 值	P 值
胸腔积液				
D -二聚体/ $(\mu\text{g/mL})$	0.81 ± 0.23	0.51 ± 0.28	5.06	<0.001
CEA/ (ng/mL)	331.98 ± 39.26	1.80 ± 1.45	4.68	<0.001
血浆				
D -二聚体/ $(\mu\text{g/mL})$	6.53 ± 2.86	3.64 ± 1.42	4.64	<0.001
CEA/ (ng/mL)	65.83 ± 12.39	2.36 ± 1.59	2.85	0.005
胸液/血浆比值				
D -二聚体	7.65 ± 2.96	4.02 ± 1.65	6.124	<0.001
CEA	24.13 ± 4.74	2.08 ± 0.75	2.589	0.015

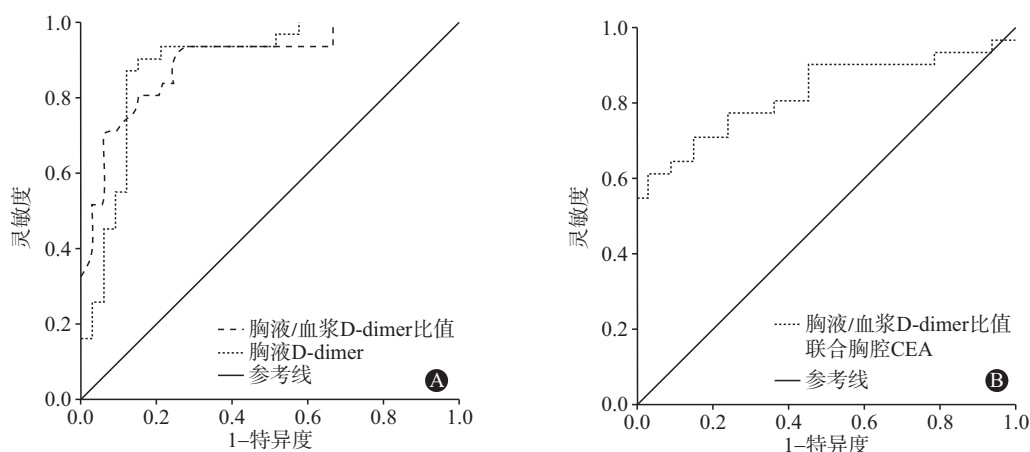


图 3 恶性胸腔积液 D -二聚体与 CEA 表达相关性:A 为胸液 D -二聚体和胸液与血浆 D -二聚体比值诊断 ROC 曲线; B 为胸液与血浆 D -二聚体比值联合胸液 CEA 联合诊断 ROC 曲线

3 讨论

恶性胸腔积液发病机制复杂,涉及肿瘤细胞、宿主细胞、机体反应等多因素参与,其相互联系和作用尚未完全清楚。研究提示其主要发病机制包括:肿瘤细胞播散、癌周血管新生、血管渗透性增高、淋巴管堵塞、机体免疫反应、宿主细胞聚集活化、肿瘤驱动基因等^[14]。涉及单核细胞趋化蛋白-1、血清骨桥素、血管内皮生长因子、白细胞介素-5^[15-16]等多种基因参与恶性胸腔积液形成。

在肿瘤进程中,肿瘤细胞促使机体凝血功能异常,导致D-二聚体表达增高^[17]。Han等^[7]报道824例深静脉栓塞病人,随访5年其中14%的病人被确诊有癌症或者存在远处转移,该部分病人较无肿瘤病人血浆D-二聚体表达增高($>4\,000\text{ ng/mL}$)。荟萃分析1437例卵巢癌病人。结果显示高水平D-二聚体预示疾病进展(SMD 0.611, 95% CI: 0.373~0.849, $P=0.442$)和患深静脉栓塞风险增高(OR 4.068, 95% CI: 2.423~6.829, $P=0.629$)^[18]。本研究的结果显示恶性胸腔积液病人胸液和血浆D-二聚体分别为(0.81 ± 0.23) $\mu\text{g/mL}$ 和(6.53 ± 2.86) $\mu\text{g/mL}$,较良性胸腔积液表达异常增高($P<0.001$)。Matveychuk等^[19]通过酶联荧光测定103例胸腔积液病人胸腔积液D-二聚体,其中恶性胸腔积液27例,良性胸腔积液76例,结果显示恶性胸腔积液较良性胸腔积液中D-二聚体表达增高($P=0.0001$),这与我们的研究一致。

本研究探讨胸液D-二聚体和胸液与血浆D-二聚体比值作为诊断恶性胸腔积液临床价值。选择胸液与血浆D-二聚体比值作为临床诊断依据,有更好的临床价值,其与胸液CEA联合检测,诊断恶性胸腔积液的特异度更高(93.2%),有较好的临床价值。本研究因为观察时间较短,未能建立病人生存档案,所以D-二聚体能否作为恶性胸腔积液病人预后危险因素有待进一步研究。

综上所述,本研究发现D-二聚体在恶性胸腔积液和血浆中表达水平明显高于良性胸腔积液,ROC结果显示胸液与血浆D-二聚体比值联合CEA检测可提高诊断的灵敏度及特异度。但本次临床研究纳入标本少,需进行更大样本的研究来探讨其在恶性胸腔积极的诊断价值。

参考文献

- [1] PENZ E, WATT KN, HERGOTT CA, et al. Management of malignant pleural effusion: challenges and solutions [J]. Cancer Manag Res, 2017, 9: 229-241.
- [2] TAGHIZADEH N, FORTIN M, TREMBLAY A. US hospitalizations for malignant pleural effusions: data from the 2012 national inpatient sample [J]. Chest, 2017, 151(4): 845-854.
- [3] MASKELL NA. Treatment options for malignant pleural effusions: patient preference does matter [J]. JAMA, 2012, 307(22): 2432-2433.
- [4] DESAI NR, LEE HJ. Diagnosis and management of malignant pleural effusions: state of the art in 2017 [J]. J Thorac Dis, 2017, 9(Suppl 10): S1111-S1122.
- [5] TRIPODI A. D-dimer testing in laboratory practice [J]. Clin Chem, 2011, 57(9): 1256-1262.
- [6] 来焱, 杨瑞青. D-二聚体联合二氧化碳分压检测在慢性阻塞性肺疾病合并肺栓塞中的诊断价值 [J]. 安徽医药, 2018, 22(10): 1919-1921.
- [7] HAN D, O'HARTAIGH B, LEE JH, et al. Impact of D-dimer for prediction of incident occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism [J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0153514. DOI: 10.1371/journal.pone.0153514.
- [8] WU J, FU Z, LIU G, et al. Clinical significance of plasma D-dimer in ovarian cancer: a meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(25): e7062. DOI: 10.1097/MD.00000000000007062.
- [9] DIAO DM, CHENG Y, SONG YC, et al. D-dimer is an essential accompaniment of circulating tumor cells in gastric cancer [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 56.
- [10] ALTAY G, CIFTCI A, DEMIR M, et al. High plasma D-dimer level is associated with decreased survival in patients with lung cancer [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2007, 19(7): 494-498.
- [11] 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.
- [12] GO SI, LEE MJ, LEE WS, et al. D-dimer can serve as a prognostic and predictive biomarker for metastatic gastric cancer treated by chemotherapy [J]. Medicine, 2015, 94(30): e951. DOI: 10.1097/md.0000000000000951.
- [13] FIORELLI A, VICIDOMINI G, DI DOMENICO M, et al. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid for differential diagnosis of benign and malignant origin and its clinical applications [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011, 12(3): 420-424.
- [14] SPELLA M, GIANNOU AD, STATHOPOULOS GT. Switching off malignant pleural effusion formation-fantasy or future? [J]. J Thorac Dis, 2015, 7(6): 1009-1020.
- [15] STATHOPOULOS GT, PSALLIDAS I, MOUSTAKI A, et al. A central role for tumor-derived monocyte chemoattractant protein-1 in malignant pleural effusion [J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(20): 1464-1476.
- [16] PSALLIDAS I, STATHOPOULOS GT, MANIATIS NA, et al. Secreted phosphoprotein-1 directly provokes vascular leakage to foster malignant pleural effusion [J]. Oncogene, 2013, 32(4): 528-535.
- [17] GO SI, LEE MJ, LEE WS, et al. D-dimer can serve as a prognostic and predictive biomarker for metastatic gastric cancer treated by chemotherapy [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(30): e951. DOI: 10.1097/MD.0000000000000951.
- [18] WU JC, FU ZY, LIU GQ, et al. Clinical significance of plasma D-dimer in ovarian cancer [J]. Medicine, 2017, 96(25): e7062. DOI: 10.1097/md.00000000000007062.
- [19] MATVEYCHUK A, RASHID G, FRIDMAN Z, et al. Pleural ELFA D-dimer assay: a surrogate marker for malignant pleural effusion [J]. Thromb Res, 2012, 129(5): 648-651.

(收稿日期: 2018-09-14, 修回日期: 2018-10-21)