

• 临床医学 •

文章编号: 1002-0218(2018)02-0137-03

晚期非小细胞肺癌患者 D-二聚体水平的临床价值

李敬国, 段爱雄, 江启安, 汪志求, 韩光锋

(安徽医科大学附属安庆医院 肿瘤内科, 安徽 安庆 246003)

【摘要】目的: 研究晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者 D-二聚体水平的临床价值。**方法:** 对 2014 年 1 月~2016 年 3 月我科收治的晚期非小细胞肺癌患者 D-二聚体水平进行跟踪监测,直至患者死亡或者随访结束,分析患者 D-二聚体水平与临床病理特征、疗效以及预后的关系。**结果:** 多部位转移较单部位转移的患者 D-二聚体水平高($P < 0.05$),而 D-二聚体水平与年龄、性别、病理类型无明显相关性;基线 D-二聚体水平正常(≤ 0.5 mg/L)和升高(> 0.5 mg/L)的中位总生存时间分别是 24.1 和 16.0 个月($P < 0.01$);两程化疗后疗效评价为缓解(PR):患者 D-二聚体水平下降($P < 0.01$),进展(PD):患者 D-二聚体水平升高($P < 0.01$);死亡患者中死亡前 12 个月开始 D-二聚体水平逐渐升高($P < 0.01$)。**结论:** D-二聚体水平变化基本能反映患者的治疗效果,D-二聚体水平对患者生存时间的预测有意义。

【关键词】非小细胞肺癌;D-二聚体;化疗;预后;死亡

【中图分类号】R 734.2; R 446.11 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2018.02.011

Clinical value of D-dimer level in patients with advanced non-small cell lung cancer

LI Jingguo, DUAN Aixiong, JIANG Qi'an, WANG Zhiqiu, HAN Guangfeng

Department of Oncology, Anqing Municipal Hospital, Anqing 246003, China

【Abstract】Objective: To evaluate the clinical value of D-dimer level in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** D-dimer level was measured in patients with advanced NSCLC, treated in our department from January 2014 to March 2016, till the death or completion of follow-up. The relationship was analyzed between D-dimer level and clinicopathological properties, therapeutic effect and prognosis. **Results:** Patients with multiple metastasis had higher D-dimer level than those with single metastasis ($P < 0.05$), however, D-dimer level not associated with the age, gender and pathological type. The median overall survival was 24.1 months and 16.0 months for patients with baseline level of D-dimer at normal (> 0.5 mg/L) and increased by (≤ 0.5 mg/L), respectively, ($P < 0.01$). The D-dimer level was significantly decreased in patients following two courses of chemotherapy (partial remission by evaluation), yet increased in those with progressive disease ($P < 0.01$). D-dimer level tended to increase in patients 12 months before death ($P < 0.01$). **Conclusion:** D-dimer level change can reflect the curative effect in patient with NSCLC, and be used as indicators to predict the survival of the patients.

【Key words】non-small cell lung cancer; D-dimer; chemotherapy; prognosis; death

肺癌在全世界癌症死因中排第一位,其发病率逐年升高。肺癌与血栓之间有密切的联系,国内外均有文献报道肿瘤细胞及因子有各种促凝活性,多种促凝机制也不断被发现,活化的凝血因子又可促进肿瘤生长、浸润和转移^[1-2]。D-二聚体作为经纤溶酶水解所生成的一种特异性降解产物,能反映体内血液高凝状态和纤溶亢进程度,对恶性肿瘤预后的判断有无临床意义值得探讨。本文对 2014 年 1 月~2016 年 3 月我科收治的晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者 D-二聚体水平进行跟踪监测,直至患者死亡或者随访结束,探

讨 D-二聚体水平与肺癌化疗效果及预后的相关性,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2014 年 1 月~2016 年 3 月在我科住院接受治疗的 84 例晚期 NSCLC 患者,均经病理或细胞学证实。其中男 59 例,女 25 例,年龄 36~85 岁,中位年龄 60 岁;腺癌 54 例,鳞癌 30 例。单部位转移 44 例,多部位转移 40 例。连续完成两程化疗并能评价疗效者 78 例。首诊即接受靶向治疗并能评价疗效者 6 例。

收稿日期: 2017-09-21

作者简介: 李敬国(1982-),男,主治医师,(电话)18712180091,(电子信箱)22103564@qq.com.

1.2 治疗方法

1.2.1 化疗方案 鳞癌患者分别选用吉西他滨、紫杉醇、长春瑞滨联合铂类或单药方案;腺癌选用培美曲赛、多西他赛联合铂类或单药,部分患者联合使用抗血管生成药恩度或贝伐珠单抗。

1.2.2 靶向治疗药物 选用厄洛替尼 3 例、吉非替尼 2 例、埃克替尼 1 例。

1.3 随访情况 随访截止 2017 年 3 月,随访时间为 7~25 个月,已死亡 46 例。

1.4 D-二聚体检测方法 所有收集病例均空腹采集静脉血,化疗患者检测时间为化疗前 1 d,两程化疗结束后 1 d,随后每 1~2 月随访检测 1 次。接受靶向治疗的患者每 2 月随访检测 1 次。采用法国 STAGO STA-R 全自动血凝仪及配套试剂,应用免疫比浊法检测患者血浆 D-二聚体含量。

1.5 统计学方法 所有数据采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验,D-二聚体化疗前后均数比较采用配对资料的秩和检验,单因素生存分析采用 Kaplan-Meier 法和 Log rank 检验,重复测量数据检验采用 F 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 NSCLC 患者的 D-二聚体基线水平与临床病理特征的关系 84 例 NSCLC 患者中 D-二聚体水平升高 34 例(40.5%),D-二聚体基线水平与是否多发转移明显相关($P < 0.01$,见表 1),而患者的年龄、性别、病理类型与 D-二聚体水平差异的相关性无统计学意义。

表 1 患者的临床病理特征与 D-二聚体关系

临床病理特征	n	D-二聚体 >0.5 mg/L 例数	χ^2	P
性别				
男	59	24	0.003	0.954
女	25	10		
年龄/岁				
≤60	38	13	1.131	0.288
>60	46	21		
病理				
腺癌	54	19	1.757	0.185
鳞癌	30	15		
转移情况				
多部位转移	40	28	27.627	0.000
单部位转移	44	6		

2.2 疗效评价 本研究中有 78 例 NSCLC 患者完成两程化疗并能评价疗效,6 例靶向治疗患者均能

评价疗效。25 例 PR 患者中 20 例患者 D-二聚体水平下降,前后比较有统计学意义($P < 0.01$,表 2);19 例 PD 患者中 15 例患者 D-二聚体水平升高,前后比较也有统计学意义($P < 0.01$,表 2);40 例 SD 患者中 18 例患者 D-二聚体水平下降,前后比较差异无统计学意义。

表 2 不同疗效组患者的 D-二聚体水平变化情况

疗效评价	n	M(P25, P75)	Z	P
PR	25	0.43(0.35,1.41) 0.25(0.21,0.68)	4.199	0.000
SD	40	0.45(0.36,1.30) 0.48(0.38,1.15)	0.41	0.682
PD	19	0.37(0.27,1.26) 1.35(0.48,1.63)	3.398	0.001

2.3 不同 D-二聚体水平 NSCLC 患者预后分析

84 例患者中,D-二聚体水平正常(≤ 0.5 mg/L)和 D-二聚体水平升高(> 0.5 mg/L)的中位总生存时间分别为 24.1 月和 16.0 月($P < 0.05$,见图 1)。

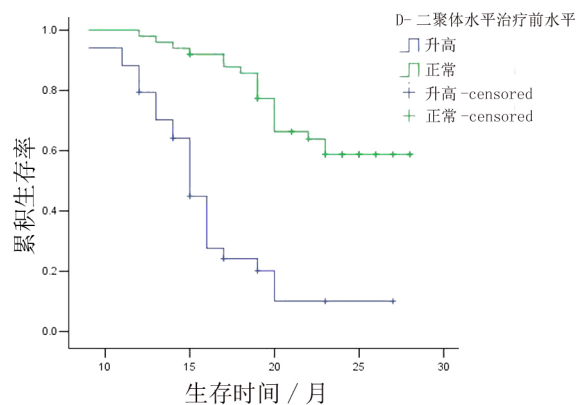


图 1 不同 D-二聚体水平患者的生存曲线

2.4 死亡患者死亡前 D-二聚体水平 对已死亡患者 D-二聚体水平整体进行统计分析,死亡前患者 D-二聚体水平逐渐升高,经重复测量数据的 F 检验,结果显示各时间点之间差异有统计学意义($F = 17.11, P = 0.00$,见表 3)。

表 3 死亡患者死亡前 D-二聚体水平变化情况($\bar{x} \pm s$)

时间点	n	D-二聚体/(mg/L)
死亡前	46	3.96 ± 2.20
死亡前 2 月	46	2.49 ± 0.97
死亡前 4 月	45	1.60 ± 0.70
死亡前 6 月	37	1.12 ± 0.73
死亡前 8 月	33	0.93 ± 0.66
死亡前 10 月	23	0.77 ± 0.62
死亡前 12 月	15	0.57 ± 0.40
F		17.11
P		0.00

3 讨论

D-二聚体是纤维蛋白原经过一系列酶水解产生的一种降解产物,并以复合物形式存在,故称为二聚体,是较链的纤维蛋白溶解的一个特异性指标,其异常升高表明纤维蛋白溶解功能处于亢进状态,多见于肿瘤的高凝状态、器官移植后的相互排斥反应、肾脏疾病如糖尿病肾病、弥散性血管内凝血(DIC)以及栓塞后的溶栓治疗等。

肿瘤的发病与凝血功能状态的关系尚不十分明确,但肿瘤的浸润生长、血行转移以及疾病发展过程与凝血状态密切相关^[3-4]。实验室结果显示在肿瘤的不同阶段,纤维蛋白原的形成和溶解均非常活跃。毛德奎等发现晚期肺癌患者体内纤维蛋白原、D-二聚体、纤溶酶原及激活剂等与凝血功能相关的物质含量均较正常人增高^[5]。另一项研究显示 D-二聚体水平高低与肿瘤原发灶大小、转移灶数目、肿瘤分期相关^[6],与本研究结果基本相符。其机制可能为某些肿瘤细胞可释放一些细胞因子,包括各种促凝因子,诱发血小板聚集的同时增加血液凝固性,使肿瘤患者处于高凝状态。另外肿瘤新生血管是癌细胞侵袭和转移的重要环节,肿瘤血管与正常血管相比有着明显特点:内皮细胞有缺损、基底膜少、生长快、管壁薄及通透性强等,这些因素促使大量肿瘤代谢产物包括细胞因子进入血液,进一步激活患者凝血系统。恶性肿瘤患者在凝血功能异常的基础上常发生动静脉血栓,静脉炎等并发症,加快病人死亡进程。李娜等通过对 23 例肺癌合并肺栓塞患者观察研究,认为肿瘤本身通过所产生的细胞因子打破凝血-纤溶系统的平衡,导致血液一直处于高凝状态,增加血栓形成的风险及概率,血栓栓塞尤其是肺栓塞也是晚期恶性肿瘤最常见的死亡原因之一^[7]。

肺癌的病理与临床分期直接影响患者预后,但并不能准确预测患者的生存期。国外研究显示 D-二聚体水平高的患者生存期均较短,在 D-二聚体明显增高时病情往往会急剧恶化,从而快速出现血管栓塞并发症及死亡,所以 D-二聚体可作为晚期非小细胞肺癌患者预后的一个预测因素^[8-10]。我们的研究也显示患者 D-二聚体越高,生存期越短,同时我们发现患者死亡前 12 月 D-二聚体水平开始缓慢增高,死亡前 4 月则明显升高,所以笔者认为 D-二聚体急剧升高则预示患者临终状态的到来。另外,我们还发现患者 D-二聚体基线水平不影响化疗效果,但化疗后疗效评价为缓解的患者 D-二聚体水平有

明显的下降,化疗后进展患者 D-二聚体水平则明显升高,国内一些研究结果也表明 D-二聚体可以作为判断患者疗效的指标^[6,11]。对于治疗过程中病情缓解或进展的患者,D-二聚体作为一个生化指标也许较影像学变化更早更灵敏,但尚需大样本研究证实。

总之,D-二聚体作为肿瘤患者高凝状态的分子标志物之一,其水平高低与患者的病情状态及预后有明显关系,但本研究因病例数少,随访时间短,是否可以对患者生存时间进行预测尚需要多中心、大样本的临床验证。今后,对于 D-二聚体基线高的肿瘤患者进行抗凝治疗是否获益也值得进一步探讨。

【参考文献】

- [1] AY C, VORMITTAG R, DUNKLER D, *et al.* D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(25): 4124 - 4129.
- [2] 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.
- [3] 张瑜,杨宁蓉,王锋,等. 晚期恶性肿瘤患者凝血功能及 D-二聚体水平检测的临床意义 [J]. *实用癌症杂志*, 2012, 27(2): 165 - 167.
- [4] 黄学梅,喻焱,王亚丽,等. D-二聚体在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(15): 1850 - 1853.
- [5] 毛德奎,秦海峰,于爱平,等. 肺癌患者化疗前后凝血、纤溶功能与血小板参数的变化及其临床意义 [J]. *军事医学*, 2012, 36(2): 141 - 146.
- [6] 李璐,王泳,张雪松,等. 肺癌患者纤维蛋白原及 D-二聚体与肿瘤分期、转移的关系 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2011, 5(21): 6457 - 6459.
- [7] 李娜,王燕. 23 例肺癌并发肺栓塞的临床分析 [J]. *中国肺癌杂志*, 2014, 17(3): 254 - 259.
- [8] BUCCHERI G, TORCHIO P, FERRIGNO D, *et al.* Plasma levels of D-dimer in lung carcinoma [J]. *Cancer*, 2003, 97(12): 3044 - 3052.
- [9] ALTIAY G, CIFTCI A, DEMIR M, *et al.* High plasma D-dimer level is associated with decreased survival in patients with lung cancer [J]. *Clinical oncology*, 2007, 19(7): 494 - 498.
- [10] ZHOU YX, YANG ZM, FENG J, *et al.* High plasma D-dimer level is associated with decreased survival in patients with lung cancer: A meta-analysis [J]. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 2013, 34(6): 3701 - 3704.
- [11] 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.