

血细胞计数和 D-二聚体检测 在肺癌并发血栓患者中的变化研究*

刁雪, 彭兰欢, 曾婷婷, 周静, 粟军 (四川大学华西医院, 成都 610041)

摘要:目的 探讨肺癌并发血栓患者的血细胞计数和 D-二聚体的变化及其对肺癌患者并发血栓的诊断作用。方法 ①选取 2012 年 1 月~2013 年 11 月间 554 例肺癌患者, 排除 75 例其他导致高凝状态疾病的患者, 对 64 例病例组肺癌并发血栓患者与 415 例对照组肺癌未并发血栓患者的血细胞计数和 D-二聚体进行比较。②以血管彩超作为诊断血栓的金标准, 对方法 1 中 t 检验有统计学意义的指标绘制受试者工作特性曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)。结果 ①肺癌并发血栓患者红细胞计数(red blood cell count, RBC)显著降低、白细胞计数(white blood cell count, WBC)显著增高、D-二聚体含量显著增高, 而血小板计数(platelet cell count, PLT)无明显变化。②RBC 的 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.662, Kappa=0.128; WBC 的 ROC AUC=0.637, Kappa=0.110; D-二聚体的 ROC AUC=0.896, Kappa=0.668。以 $RBC > 4.06 \times 10^{12}/L$, $WBC < 5.37 \times 10^9/L$, D-二聚体 $< 4.02 \text{ mg/L}$ 对肺癌患者是否并发血栓的阴性预测值分别为 93%, 93%, 96%; 以 D-二聚体 $> 4.02 \text{ mg/L}$ 诊断肿瘤患者是否并发血栓阳性预测值为 66%。结论 对 RBC, WBC 和 D-二聚体的测定可以反应肺癌患者血栓的发生发展; RBC, WBC 和 D-二聚体对肺癌患者是否并发血栓有很好的阴性预测作用; D-二聚体对肿瘤患者是否并发血栓有一定的阳性预测作用。

关键词:血细胞计数; D-二聚体; 肺癌; 血栓

中图分类号: R734.3; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2015)01-068-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.01.018

Analysis of the Changes of Blood Cell Count and D-dimer in Lung Cancer Patients with Thrombosis

DIAO Xue, PENG Lan-huan, ZENG Ting-ting, ZHOU Jing, SU Jun

(West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Objective To analyze the changes of Blood Cell Count and D-dimer concentration in lung cancer patients with thrombosis. **Methods** ①554 cases of patients with lung cancer were included between January 2012 and November 2013, 75 patients with other diseases which lead to high coagulation state were excluded, blood cell count and D-dimer concentration were compared between 64 lung cancer patients with thrombosis and 415 lung cancer patients without thrombosis. ②Color doppler ultrasonography was taken as the golden standard, receiver operating characteristic curves (ROC) were drawn for indexes which had significance in method. **Results** ①Compared with lung cancer patients without thrombosis, lung cancer patients with thrombosis had decreased red blood cell count (RBC), increased white blood cell count (WBC) and D-dimer. And there were no significant change in platelet (PLT). ②The area under curve (AUC) of ROC in RBC, WBC and D-dimer were 0.662, 0.637 and 0.896, respectively. By the cut-off values of $RBC > 4.06 \times 10^{12}/L$, $WBC < 5.37 \times 10^9/L$ and $D\text{-dimer} < 4.02 \text{ mg/L}$, the negative predictive values of RBC, WBC and D-dimer for diagnosis of lung cancer patient with thrombosis were 93%, 93% and 96%, respectively. By the cut-off value of $D\text{-dimer} > 4.02 \text{ mg/L}$, the positive predictive value of D-dimer for diagnosis of lung cancer patient with thrombosis was 66%. **Conclusion** RBC, WBC and D-dimer were related with the progress of thrombosis in lung cancer patients. RBC, WBC and D-dimer have good negative prediction effect on lung cancer patients with thrombosis. D-dimer had positive effect for diagnosis of lung cancer with thrombosis.

Keywords: blood cell count; D-dimer; lung cancer; thrombosis

血栓形成是癌症患者最常见的并发症之一, 而且是导致其死亡的第二原因^[1]。其中, 肺癌在各种癌症中是血栓发生率最高的疾病之一。据统计, 在肺癌患者中静脉血栓栓塞的发生率是 4%~10%,

而在非小细胞肺癌患者中可高达 13.6%^[2]。因此肺癌患者血栓的预防和治疗尤为重要, 对临床医生来说, 急切需要一种或多种标志物, 能早期识别、诊断有血栓形成的癌症病人, 进而指导临床对深静脉

* 基金项目: 国家自然科学基金资助(81301493)。

作者简介: 刁雪(1988-), 女, 医学学士, 检验技师, 主要从事血栓止血相关疾病研究。

通讯作者: 粟军, 女, 副教授, E-mail: sjhuaxi 1667@163.com。

血栓栓塞(DVT)抗凝治疗。血细胞计数是肺癌患者最常用的监测指标之一,D-二聚体(D-dimer)则在临床上被视为体内高凝状态和纤维蛋白溶解亢进的分子标志物^[3]。为更好的指导临床对深静脉血栓栓塞抗凝诊断与治疗,本文通过回顾性分析对我院479例肺癌患者的血细胞计数和D-二聚体的研究,探讨其对肺癌患者并发血栓的诊断作用,现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2012年1月~2013年11月我院收治的554例肺癌患者并收集他们的血细胞计数和D-二聚体测定的资料,通过查询病史排除75例经手术、放疗、化疗、抗血栓治疗,并发感染、血液病或其他导致高凝状态的疾病的患者,余下患者根据是否并发血栓分为病例组和对照组。病例组:64例肺癌并发血栓患者,男性40例,女性24例,年龄22~88岁,肺癌经病理活检确诊,血栓经血管彩超确诊。对照组:415例肺癌未并发血栓患者,男性291例,女性124例,年龄24~100岁,肺癌经病理活检确诊,血管彩超确诊未并发血栓。

1.2 方法与仪器 血细胞计数标本采用EDTA-K₂抗凝新鲜静脉血2ml,采用Sysmex XE5000全自动血细胞分析仪及原装配套试剂进行RBC,WBC,PLT计数;D-二聚体标本采用枸橼酸钠抗凝新鲜静脉血,抗凝剂与全血比例为1:9,3000 r/min离心10 min,采用Sysmex CA7000凝血分析仪及原装配套试剂检测。

1.3 统计学方法

1.3.1 应用SPSS19.0软件进行分析,病例组和对照组间的RBC,WBC,PLT和D-二聚体的检测结果用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,结果比较采用成组t检验分析,P<0.05为差异有统计学意义。

1.3.2 以血管彩超作为诊断血栓的金标准,对方法1.3.1中t检验有统计学意义的指标绘制ROC曲线,选择最佳临界值,评价相应指标对诊断肿瘤并发血栓的诊断价值、敏感度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值。以cut-off值为诊断肿瘤患者并发血栓的方法与临床诊断比较,验证一致性。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 64例肺癌并发血栓患者与415例肺癌未并发血栓患者比较 见表1。RBC显著降低,差异有统计学意义(P<0.001);WBC显著增高,差异有统计学意义(P=0.044);D-二聚体含量显著增高,差异有统计学意义(P均<0.001),而PLT计数与对照组比较差异无统计学意义(P=0.304)。

2.2 RBC,WBC和D-二聚体测定值的诊断性实

验结果 见表2。结果所示RBC计数实验性诊断方法与金标准一致性差,对肺癌并发血栓诊断价值较低,但以RBC>4.06×10¹²/L用于阴性排除效果较好;WBC的诊断性实验结果与RBC类似,WBC<5.37×10⁹/L用于阴性排除效果较好;D-二聚体测定表示本实验性诊断方法与金标准中度一致,对肺癌并发血栓具有中等诊断价值,以D-二聚体含量4.02 mg/L为临界值诊断肿瘤患者是否并发血栓有很好的阴性预测作用,D-二聚体>4.02 mg/L对肿瘤患者是否并发血栓有一定的阳性预测作用。

表1 164例肺癌并发血栓患者与415例肺癌未并发血栓患者血细胞计数与D-二聚体统计结果($\bar{x} \pm s$)

检测指标	对照组	病例组	P
D-二聚体(mg/L)	1.29±1.33	8.84±7.44	<0.001
RBC(×10 ¹² /L)	4.11±0.65	3.71±0.77	<0.001
WBC(×10 ⁹ /L)	6.27±4.41	9.15±11.09	0.044
PLT(×10 ¹² /L)	201.95±97.00	243.94±321.89	0.304

表2 RBC,WBC,D-二聚体对肺癌并发血栓的诊断试验结果

项目	RBC计数	WBC计数	D-二聚体
AUC	0.662	0.637	0.896
最大 Youden 指数	1.27	1.25	1.71
Cut-off 值	4.06(×10 ¹² /L)	5.37(×10 ⁹ /L)	4.02(mg/L)
敏感度(%)	72	74	77
特异度(%)	55	51	94
阳性预测值(%)	20	19	66
阴性预测值(%)	93	93	96
Kappa 系数	0.128	0.110	0.668

2.3 RBC,WBC和D-二聚体的诊断性实验结果

见图1。RBC的ROC曲线AUC=0.662;WBC的ROC曲线AUC=0.637,均小于0.7,表明其诊断准确性较低;D-二聚体的ROC曲线AUC=0.896,表示本实验性诊断方法与金标准中度一致,对肺癌并发血栓具有中等诊断价值。

3 讨论 目前,国内外对肿瘤并发血栓诊断主要依靠:①根据临床症状和体征进行评估,出现临床体征后检测D-二聚体含量进行初筛,若D-二聚体阴性可排除DVT。②通过血管彩超确诊四肢血管血栓及栓塞部位。③通过磁共振血管成像检查(MRI)对上、下腔静脉及门静脉血栓等体腔内深静脉血栓形成进行确诊,并确定血栓栓塞部位。此外,国内外对于各种生物标志物预测癌症并发静脉血栓的能力的研究也开展的越来越多,很多相关学者正在深入研究包括临床和实验室指标在内的风险评估模型(RAM)^[4],以使早期并发静脉血栓病

人得到更好地识别,进一步提高其危险分层的效能。目前临床上,血细胞计数是癌症患者最常用的监测指标之一,大多数患者都定期检查该项目,且其测定方法高度标准化,研究血细胞计数与肺癌患者并发血栓的关系能够帮助临床医生在早期及时识别有血栓形成可能的患者;D-二聚体(D-di-

mer)是一种简便、快速、灵敏度高的检验项目,它反映着继发性纤维蛋白溶解的增强,是反映凝血和纤维蛋白溶解的理想指标,在临床上已视为体内高凝状态和纤维蛋白溶解亢进的分子标志物,对高凝状态和血栓性疾病的诊断及预后判断有一定指导意义^[5]。

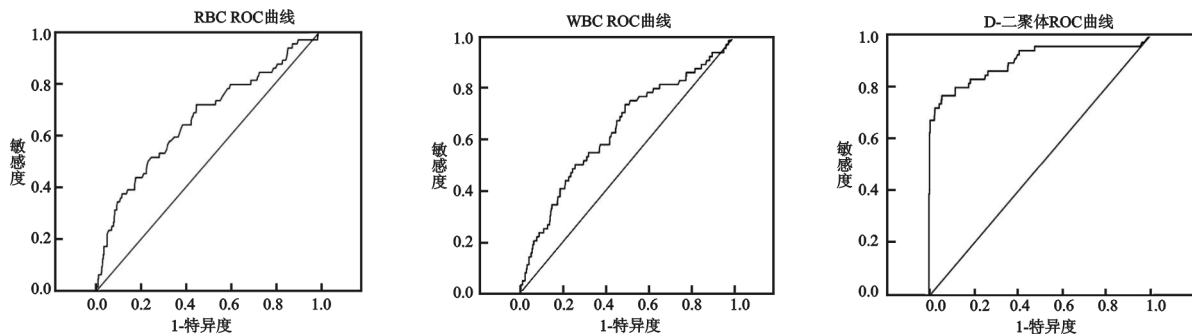


图1 RBC计数、WBC计数、D-二聚体诊断ROC曲线

根据文献报道肺癌是所有实体瘤中贫血发生率最高的肿瘤之一^[6],其原因包括诱发血管内溶血、铁质吸收减少、红细胞生成障碍寿命缩短、血栓形成陷入红细胞等^[7]。在本次研究中发现2012年1月~2013年11月我院肺癌患者并发静脉血栓的比例是13.4%,高于流行病学统计结果。原因可能是我院为我国西南疑难重症中心,收入院的患者大多为重症患者,故肺癌并发血栓的比例偏高。

现有研究报道对于RBC计数与肺癌并发血栓之间的关系尚不明确。本次研究中,结果显示肺癌并发血栓患者全血中RBC计数明显低于未并发血栓患者,在肺癌排除其他血液疾病的前提下,监测RBC计数高于 $4.06 \times 10^{12}/L$ 时,结合D-二聚体含量及其它临床相关检查,可以排除血栓的发生。

在一个有关化疗后中性粒细胞减少(ANC)的研究中发现,化疗前白细胞增多与癌症患者深静脉血栓发生的风险相关,但白细胞增多对癌症相关的深静脉血栓栓塞的确切致病作用仍有待阐明。在本次研究得出的结果显示肺癌并发血栓患者全血中WBC计数明显高于未并发血栓患者,在肺癌排除感染及其他血液疾病的前提下,监测WBC计数低于 $5.37 \times 10^9/L$,结合D-二聚体含量及其它临床相关检查,可以排除血栓的发生。

有研究认为PLT计数的增高与并发静脉血栓有关^[8], $PLT > 350 \times 10^9/L$ 对癌症并发静脉血栓是一个非常有效的预测指标,但血小板与癌症并发静脉血栓的关联机制尚不清楚。本次研究中,肺癌并发血栓患者PLT计数平均值高于未并发血栓患者,但统计结果无显著差异。可能的原因是文献报道均为欧美人群的数据,本研究是在中国人中

进行,同时本研究收集的肺癌并发血栓的病例仅为60例,也可能是引起结果有差异的原因。

国内外许多文献报道认为D-二聚体的监测有助于评估癌症患者血栓和出血的风险。另外,当前临床的共识是当无典型症状患者出现D-二聚体水平显著增高时,排除其它原因所致血栓形成(高凝状态)和肝脏疾病后,应积极考虑恶性肿瘤的存在。此次研究得出的结论认为肺癌并发血栓患者血浆中的D-二聚体含量明显高于未并发血栓患者,以D-二聚体含量 4.02 mg/L 为临界值诊断肿瘤患者是否并发血栓有一定临床意义。同时,高水平的D-二聚体也往往提示肿瘤细胞血行转移活跃和肿瘤快速生长,因此,监测肿瘤患者D-二聚体水平不仅可以用于防治静脉血栓发生,同时有助于提示是否需要恶性肿瘤的病程发展进行干预。

综上所述,此次研究通过比较肺癌并发与未并发血栓患者的血细胞计数和D-二聚体含量,发现RBC计数、WBC计数及D-二聚体含量在肺癌并发血栓的诊断中有一定的临床意义。但是,由于影响其结果的因素较多,RBC计数、WBC计数与D-二聚体均不能作为肺癌并发血栓临床诊断中的特异性指标。因此联合应用RBC计数、WBC计数、D-二聚体和其它有临床价值的结果,尤其是与特异性较高的指标联合应用,对肺癌并发血栓诊断将更具意义。

参考文献:

- [1] 杨玲,王颖,王赫,等. 肺癌与血栓栓塞性疾病[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2013,5(7):4419-4422.
Yang L, Wang Y, Wang H, et al. Lung cancer and thromboembolic disease[J]. Chin J Clinicians (Elec-

- tronic Edition), 2013, 5(7):4419-4422.
- [2] Tagalakis V, Levi D, Agulnik JS, et al. High risk of deep vein thrombosis in patients with non-small cell lung cancer; a cohort study of 493 patients[J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(8):729-734.
- [3] 张晓伟, 史立英, 高海燕, 等. 肺癌患者凝血功能改变的临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(9):1720-1721.
Zhang XW, Shi LY, Gao HY, et al. The clinical significance of changes in lung function in patients with coagulation[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2013, 17(9):1720-1721.
- [4] Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism and primary prophylaxis in cancer. Should all patients receive thromboprophylaxis? [J]. *Hamostaseologie*, 2012, 32(2):132-137.
- [5] 罗莉. D-二聚体检测及临床应用研究进展[J]. *四川医学*, 2010, 31(10):1562-1563.
Luo L. Clinical application research progress and detection of D-Dimer [J]. *Sichuan Medicine Journal*, 2010, 31(10):1562-1563.
- [6] 张怡梅, 陈连刚, 高冬梅, 等. 恶性肿瘤合并血栓栓塞性疾病的危险因素分析[J]. *中国医药导报*, 2013, 10(4):39-40, 43.
Zhang YM, Chen LG, Gao DM, et al. Risk factors analysis of malignant tumor combined with thromboembolic disease[J]. *China Medical Herald*, 2013, 10(4):39-40, 43.
- [7] 林海英, 关莹. 恶性肿瘤血液学改变机制[J]. *医学综述*, 2008, 14(1):72-74.
Lin HY, Guan Y. Mechanism of hematological changes in malignancies[J]. *Medical Review*, 2008, 14(1):72-74.
- [8] Simanek R, Vormittag R, Ay C, et al. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS)[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(1):114-120.

收稿日期:2014-09-21

修回日期:2014-01-12

(上接 67 页)

- Zhao SP, Hu DY. Interpretation guidelines for diagnosis and treatment cardiovascular diseases[M]. 3rd Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009:81-83.
- [6] 夏芳, 汪隆海, 陈启松. 血清和肽素 ELISA 定量测定改良法的建立和应用[J]. *现代检验医学杂志*, 2012, 27(3):57-58, 61.
Xia F, Wang LH, Chen QS. Establishing improvement of enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitative determination of copeptin in serum and its application[J]. *J Mod Lab Med*, 2012, 27(3):57-58, 61.
- [7] 汪隆海, 夏芳, 陈启松. 大内皮素-1 的定量 ELISA 法测定与临床应用[J]. *现代检验医学杂志*, 2010, 25(2):97-99.
Wang LH, Xia F, Chen QS. Enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitative determination of big endothelin-1 in plasma and its clinical application[J]. *J Mod Lab Med*, 2010, 25(2):97-99.
- [8] 贺佳, 陆健. SAS9.1 统计软件应用教程[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2010:226-236.
He J, Lu J. SAS 9.1 software application tutorials [M]. 2th Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010:226-236.
- [9] 陈平雁, 黄浙明. IBM SPSS 19 统计软件应用教程 [M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:185-187.
Chen PY, Huang ZM. IBM SPSS 19 software application tutorials [M]. 2nd Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013:185-187.
- [10] 于小林, 刘淑贞, 张翠香. SPSS 医学统计速学速用 [M]. 北京:人民军医出版社, 2007:145-159.
Yu XL, Liu SZ, Zhang CX. SPSS: rapid study and use[M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2007:145-159.
- [11] 方积乾. 医学统计学与电脑实验[M]. 3 版. 上海:上海科学技术出版社, 2006:322-325.
Fang JQ. Medical statistics and computer experiments[M]. 3rd Edition. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2006:322-325.
- [12] 孙振球. 医学统计学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2010:278-295.
Sun ZQ. Medical statistics[M]. 3rd Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010:278-295.
- [13] 马斌荣. SPSS(PASW)17.0 在医学统计中的应用 [M]. 4 版. 北京:科学出版社, 2010:240-247.
Ma BR. SPSS (PASW)17.0 of application in medical statistics [M]. 4th Edition. Beijing: Science Press, 2010:240-247.
- [14] Miller WL, Grill DE, Struck J, et al. Association of hyponatremia and elevated copeptin with death and need for transplantation in ambulatory patients with chronic heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(6):880-885.
- [15] Loncar G, von Haehling S, Tahirovic E, et al. Effect of beta blockade on natriuretic peptides and copeptin in elderly patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from the CIBIS-ELD trial[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(1/2):117-122.
- [16] Wannamethee SG, Welsh P, Whincup PH, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide but not copeptin improves prediction of heart failure over other routine clinical risk parameters in older men with and without cardiovascular disease: population-based study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(1):25-32.

收稿日期:2014-07-20

修回日期:2014-12-12