

血浆D-二聚体检测对甲状腺癌患者的临床意义*

宋文炜 (徐州矿物集团总医院检验科, 江苏徐州 221000)

摘要:目的 观察血浆D-二聚体检测在甲状腺癌患者手术前后及分期的变化,探讨其对甲状腺癌患者的临床意义。方法 选择60例甲状腺癌患者,同期甲状腺良性病变患者50例,健康体检者52例,观察各组空腹血浆D-二聚体水平,并进行比较;同时,对甲状腺癌患者术后血浆D-二聚体水平进行监测。结果 甲状腺癌患者血浆D-二聚体水平(2.01 ± 0.75 mg/L)明显高于良性组(0.63 ± 0.31 mg/L)及健康体检组(0.28 ± 0.12 mg/L),差异具有统计学意义($t=11.72, 11.06$, 均 $P<0.0001$);血浆D-二聚体水平与甲状腺癌恶性程度相关,分期Ⅲ~Ⅳ期患者血浆D-二聚体水平明显高于Ⅰ~Ⅱ期患者($t=9.83, P<0.05$);在术后一周甲状腺癌患者D-二聚体水平明显下降。结论 D-二聚体水平在甲状腺癌患者手术前后有明显变化,且与临床分期有关,可作为甲状腺癌患者治疗评价及疾病监测、预后的指标,具有临床应用价值。

关键字: D-二聚体;甲状腺癌;临床分期

中图分类号: R736.1; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2016)06-138-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.06.041

Clinical Significance of Plasma D-dimer Testing in Patients with Thyroid Cancer

SONG Wen-wei (Department of Clinical Laboratory,
Xuzhou Mining Group General Hospital, Jiangsu Xuzhou 221000, China)

Abstract: **Objective** To observe the levels of plasma D-dimer in patients with thyroid cancer before and after surgery, and explore its clinical significance. **Methods** 60 patients with thyroid cancer, 50 patients with thyroid benign lesions and 52 healthy controls were chosen in the study. D-dimer levels in different groups were tested. At the same time, for patients with thyroid carcinoma, the postoperative levels of plasma D-dimer were monitored. **Results** Level of plasma D-dimer in patients with thyroid cancer (2.01 ± 0.75 mg/L) was significantly higher than those in thyroid benign lesions group (0.63 ± 0.31 mg/L) and healthy control (0.28 ± 0.12 mg/L) ($t=11.72, 11.06$, all $P<0.0001$). Plasma D-dimer levels were correlated with malignant degrees of thyroid carcinoma, patients in stage Ⅲ-Ⅳ had a higher level of plasma D-dimer than I-II period patients ($t=9.83, P<0.05$). The postoperative level of D-dimer in patients with thyroid cancer were significantly decreased. **Conclusion** D-dimer levels were obviously changed in thyroid cancer patients before and after surgery, and was correlated with clinical stages. Thus, it could be used as an evaluation index of treatment outcome and a prognostic factor for patients with thyroid cancer.

Keywords: D-dimer; thyroid cancer; clinical staging

血浆D-二聚体是交联蛋白的特异性产物,其水平增高反映了机体继发性纤溶增强,是体内高凝状态和纤溶亢进的重要分子标志物之一^[1]。近年来,大量研究证实癌症和高凝状态之间的重要关系,约50%的恶性肿瘤患者和90%以上的恶性肿瘤转移患者表现凝血异常和血栓形成状态^[2]。肿瘤细胞可以直接激活凝血系统,从而产生凝血酶,或间接地通过刺激单核细胞合成和表达多种促凝物质,癌症患者中激活的凝血状态有益于肿瘤细胞的生长和转移。纤维蛋白原和交联纤维蛋白降解终产物D-二聚体可增强纤维蛋白的形成和溶解,但同时它激活凝血功能。最近,许多研究证实了D-二聚体水平与肿瘤分期、淋巴结转移、临床进展和预后不良的恶性肿瘤如肺癌、食道癌、胃癌、结肠

癌、乳腺癌及妇科恶性肿瘤有关^[3,4]。此外,一些研究还表明,术前血浆D-二聚体水平升高可作为治疗反应的评价辅助指标。目前没有血浆D-二聚体在甲状腺癌患者中表达的相关报道,故本研究主要通过检测60例甲状腺癌患者血浆D-二聚体的水平,观察血浆D-二聚体水平在甲状腺癌患者手术前后及分期的变化,探讨其对甲状腺癌患者的临床意义。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选择我院2013年1月~2014年9月入院的甲状腺癌患者60例,均手术治疗并经病理确诊。其中男性21例,女性39例,年龄58~79岁,平均年龄 42.3 ± 10.4 岁,包括乳头状癌47例(79.1%),滤泡状癌6例(10.1%),髓样癌

* 作者简介:宋文炜(1974-),男,学士学位,副主任技师,专业:临床检验,E-mail:37580753@qq.com。

3例(5.5%),未分化癌4例(5.3%)。分化型甲状腺癌共56例,占93.33%,TNM分期按照1987年国际抗癌联盟提出的标准,其中Ⅰ期36例(60%),Ⅱ期7例(11.7%),Ⅲ期13例(21.6%),Ⅳ期4例(6.7%)。均为初次确诊患者,未接受任何放、化疗。选择同期收治的甲状腺良性疾病50例(良性疾病组),年龄35~75岁,平均年龄 43.2 ± 12.4 岁。选择同期健康体检者52例(健康对照组),年龄29~67岁,平均年龄 33.6 ± 8.5 岁。

1.2 检测方法 于术前及术后一周晨起抽取静脉血于枸橼酸钠抗凝剂的真空管,3 000 r/min离心10 min,分离血浆待测。血液标本离体4 h内完成检测。用日本SYSMEX全自动凝血分析仪行D-二聚体检测(免疫比浊法),使用仪器配套试剂,做好检测全过程质量控制。

1.3 统计学分析 应用SPSS 16.0统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间D-二聚体水平 癌症组血浆D-二聚体水平 2.01 ± 0.75 mg/L;良性组血浆D-二聚体水平 0.63 ± 0.31 mg/L;对照组血浆D-二聚体水平 0.28 ± 0.12 mg/L。癌症组与良性组比较,差异有统计学意义($t = 11.72, P < 0.000 1$),对照组与癌症组比较,差异有统计学意义($t = 11.06, P < 0.000 1$),良性组与对照组比较,差异无统计学意义($t = 1.669, P > 0.05$)。

2.2 D-二聚体水平与临床分期和病理分级的关系

见表1。血浆D-二聚体水平与甲状腺癌临床分期呈正相关,各组(Ⅳ期因病例较少无统计学意义)之间差异具有统计学意义;分期Ⅰ+Ⅱ期患者与Ⅲ+Ⅳ期患者术前D-二聚体水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 D-二聚体水平与临床分期和病理分级的关系

组别	n	D-二聚体(mg/L)	t	P
临床分期				
Ⅰ期	36	0.62 ± 0.36	1.751	< 0.05
Ⅱ期	7	0.94 ± 0.58	2.571	< 0.05
Ⅲ期	13	1.75 ± 0.86	1.219	> 0.05
Ⅳ期	4	2.49 ± 0.67		
Ⅰ期+Ⅱ期	43	0.66 ± 0.37	9.83	< 0.05
Ⅲ期+Ⅳ期	17	2.17 ± 0.74		

2.3 术后甲状腺癌患者血浆D-二聚体变化 甲状腺癌患者术后一周检测血浆D-二聚体水平为 0.86 ± 0.42 mg/L,与癌症组术前水平 2.01 ± 0.75 mg/L相比明显下降,差异具有统计学意义($P <$

0.05)。

3 讨论 D-二聚体是纤维蛋白原经凝血酶水解、FXⅢa活化形成的交联纤维蛋白,再经纤溶酶水解产生的特异性降解产物,在健康人体血浆中含量很低,其水平增高提示体内继发性纤溶活性增强。D-二聚体水平升高特异性反映继发性纤溶酶活性的增强和凝血酶生成增多,标志着机体凝血和纤溶系统的双重激活^[5,6]。肿瘤患者D-二聚体水平升高反映了在活跃的肿瘤基质重建中存在频繁的纤维蛋白原降解过程。许多恶性肿瘤都存在凝血系统机制的改变,血栓形成或栓塞发生,而且这种凝血系统活化常暗示肿瘤进展、血管生成、甚至转移^[7]。凝血系统的活化和肿瘤之间的关系引起研究人员的广泛关注^[8]。凝血系统除了诱导血栓形成,还可以促进纤维蛋白的生产,纤维蛋白可以促进肿瘤细胞的侵袭和转移。

近年来,大量研究探究了作为高纤溶状态标志物的交联纤维蛋白降解产物D-二聚体与肿瘤间的关系^[9]。一些研究表明血浆D-二聚体水平可预测恶性肿瘤患者疾病的进展和预后。在癌症患者经常发现,即使没有血栓形成也会发生系统性的凝血。事实上,肿瘤细胞不仅表达了组织因子和恶性肿瘤的促凝物质,也会释放一些可以激活单核细胞、血小板、内皮细胞^[10]活性的细胞因子。癌症患者中激活凝血状态可以促进肿瘤细胞的生长和转移,其可能的机制是用几个因素来解释:第一,组织因子被认为是主要的癌症相关的促凝因子,并与多种病理过程有关,如肿瘤的生长、癌细胞的转移和肿瘤血管生成^[11]。第二,多种类型的肿瘤组织都会形成纤维蛋白,而纤维蛋白基质的形成可通过促进血管形成进而加速肿瘤细胞生长,并保护肿瘤细胞免受自然杀伤细胞的攻击^[12]。第三,凝血酶也可以促进肿瘤生长。此外,凝血酶通过PAR-1介导的血小板激活可诱发血小板和肿瘤细胞黏附,导致血栓的形成的循环肿瘤细胞,从而保护肿瘤细胞对免疫系统的逃逸。血浆D-二聚体或许扮演了癌症与高纤状态间关联的标志物角色,高水平的D-二聚体代表了肿瘤的恶性程度及患者较差的预后。因此,血浆D-二聚体或可作为肿瘤治疗评价及疾病监测的指标。大量临床研究结果证实,恶性肿瘤患者均存在不同程度的凝血和纤溶方面的异常,D-二聚体虽非肿瘤特异性标志物,但肝癌、肺癌、大肠癌等多种恶性肿瘤患者血浆D-二聚体水平明显升高,尤其是恶性肿瘤发生早期转移者升高更为显著^[6]。

本研究通过检测甲状腺癌患者血浆D-二聚体水平发现,癌症组、良性病变组和健康对照组三组

相比都存在差异,具有统计学意义,相对于甲状腺良性病变及健康体检者,癌症组患者血浆D-二聚体水平显著升高,提示交联纤维蛋白降解增强,出现血液流变学的异常,主要由于其凝血和纤溶异常。一方面癌细胞释放二磷酸腺苷(ADP),引起血小板聚集,当肿瘤侵犯血管,内皮细胞损伤释放细胞因子,内皮下胶原裸露激活Ⅻ因子,启动内外凝血过程^[13];另一方面,恶性肿瘤细胞具有高水平的纤维蛋白溶酶激酶特征,此酶可诱发局部纤维蛋白溶解^[14],最终使体内纤溶活性亢进,血浆D-二聚体增高。本研究还发现,血浆D-二聚体水平与甲状腺癌临床分期有密切的关系,临床分期等级越晚,血浆D-二聚体越高,提示D-二聚体水平与肿瘤的病变程度及预后有关,这与先前在别的肿瘤中的研究报道结果一致。

总之,在本研究中血浆D-二聚体水平在甲状腺癌患者手术前后、临床分期及不同病理分级比较中差异均有统计学意义,可作为甲状腺癌患者治疗评价及疾病监测、预后的指标,具有临床应用价值。

参考文献:

- [1] 王兆钺. D-二聚体临床应用的进展[J]. 血栓与止血学, 2014, 20(01): 46-48.
Wang ZY. Advance in clinical application of D-dimer [J]. Chinese Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2014, 20(1): 46-48.
- [2] Mohren M, Jentsch-Ullrich K, Koenigsmann M, et al. High coagulation factor VIII and von Willebrand factor in patients with lymphoma and leukemia[J]. International Journal of Hematology, 2015, 103(2): 189-195.
- [3] 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, 2013, 34(6): 3701-3704.
- [4] Diao D, Wang Z, Cheng Y, et al. D-dimer: not just an indicator of venous thrombosis but a predictor of asymptomatic hematogenous metastasis in gastric cancer patients[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e101125.
- [5] 沈建军, 胡世莲, 沈干, 等. 辅助化疗联合拉帕替尼治疗 Her-2 阳性晚期或转移性乳腺癌的 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(24): 2038-2041.
Shen JJ, Hu SL, Shen G. Lapatinib plus adjuvant chemotherapy for metastatic and HER-2 positive advanced breast cancer patients: a meta-analysis [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2010, 17(24): 2038-2041.
- [6] 张文芳, 高云, 郭鹏, 等. 乳腺癌联合化疗患者凝血功能检测临床意义的探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(6): 468-469, 471.
Zhang WF, Gao Y, Guo P. Clinical significance of blood coagulation function in patients with breast cancer treated by chemotherapy [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2011, 18(6): 468-469, 471.
- [7] Edwards RL, Rickles FR, Moritz TE, et al. Abnormalities of blood coagulation tests in patients with cancer [J]. Am J Clin Path, 1987, 88(5): 596-602.
- [8] Ünlü B, Versteeg HH. Effects of tumor-expressed coagulation factors on cancer progression and venous thrombosis: is there a key factor? [J]. Thrombosis Research, 2014, 133(suppl 2): S76-S84.
- [9] Diao D, Zhu K, Wang Z, et al. Prognostic value of the D-dimer test in oesophageal cancer during the perioperative period [J]. Journal of Surgical Oncology, 2013, 108(1): 34-41.
- [10] 原荣, 李军, 王一羽, 等. 乳腺癌病人淋巴细胞亚群治疗变化及临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(6): 91-93.
Yuan R, Li J, Wang YY. Clinical significance of lymphocyte subsets change in breast patients before and after treatment [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(6): 91-93.
- [11] Kasthuri RS, Taubman MB, Mackman N. Role of tissue factor in cancer. [J]. Journal of Clinical Oncology, 2009, 27(29): 4834-4838.
- [12] Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, et al. Tumor cell-associated tissue factor and circulating hemostatic factors cooperate to increase metastatic potential through natural killer cell-dependent and-independent mechanisms [J]. Blood, 2007, 110(1): 133-141.
- [13] 马敬全, 耿晓星. 分化相关基因 NDRG1 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(12): 2432-2434.
Ma JQ, Geng XX. NDRG1 of research progress in malignant tumors [J]. Journal of Modern Oncology, 2009, 17(12): 2432-2434.
- [14] 王梅, 王金良. D-二聚体检测的临床应用进展[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(1): 82-84.
Wang M, Wang JL. Progress in clinical application of D-dimer testing [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2011, 32(1): 82-84.

收稿日期: 2016-03-16

修回日期: 2016-08-14