

血浆 D-二聚体水平与晚期食管鳞癌化疗疗效及预后的相关性研究

谢黎黎, 江启安, 唐文娟

[摘要] **目的:**探讨血浆 D-二聚体水平在晚期食管鳞癌一线姑息化疗疗效及预后判断中的价值。**方法:**收集 91 例晚期食管鳞癌病人病例资料,并根据一线姑息化疗前 D-二聚体水平分成 2 组,正常组($\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$)和升高组($> 0.5 \mu\text{g/mL}$)。分析血浆 D-二聚体水平与临床特征、化疗疗效和预后的关联。**结果:**血浆 D-二聚体水平与病人血小板水平、纤维蛋白原水平均相关($P < 0.01$)。升高组的疾病控制率低于正常组(33.33% vs 69.23%, $P < 0.05$)。COX 多因素分析显示血浆 D-二聚体水平是病人预后的独立预测因素($P < 0.01$)。**结论:**血浆 D-二聚体水平可能是晚期食管鳞癌化疗疗效的潜在评估标志物,并对预后的判断提供一定依据。

[关键词] 食管肿瘤;D-二聚体;化疗疗效;预后

[中图分类号] R 735.1

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.04.009

Correlation between the plasma level of D-dimer, and chemotherapeutic effect and prognosis in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma

XIE Li-li, JIANG Qi-an, TANG Wen-juan

(Department of Oncology, Anqing Municipal Hospital, Anqing Anhui 246003, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the application value of the plasma D-dimer level in the first-line palliative chemotherapy of the advanced esophageal squamous cell carcinoma. **Methods:** Ninety-one patients with advanced esophageal carcinoma were divided into the normal group (plasma D-dimer level $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$) and increasing group (plasma D-dimer level $> 0.5 \mu\text{g/mL}$) according to the plasma D-dimer level before the first-line palliative chemotherapy. The correlations between the plasma D-dimer level, and clinical features, therapeutic effects and prognosis of patients were analyzed. **Results:** The plasma D-dimer level was correlated with the platelet and fibrinogen levels of patients. The disease control rate in increasing group (33.33%) was lower than that in normal group (69.23%) ($P < 0.05$). The results of COX multivariate analysis showed that the plasma level of D-dimer was an independent predictive factor of prognosis ($P < 0.01$). **Conclusions:** The plasma level of D-dimer may be a potential biomarker of the efficacy of the first-line palliative chemotherapy, which can provide certain basis in evaluating prognosis.

[Key words] esophagus neoplasms; D-dimer; chemotherapeutic effect; prognosis

我国是食管癌的高发地区,其中 90% 病例为食管鳞癌,预后较差,5 年生存率低于 30%^[1-2]。食管癌无特异性肿瘤标志物,很多病人确诊时已出现全身转移或术后很快出现肿瘤复发,故需要寻找有价值的食管鳞癌预测指标。近年来越来越多的研究^[3-4]表明 D-二聚体的异常升高与多种恶性肿瘤的预后相关。但有关晚期食管鳞癌与凝血异常的相关性研究较少。本研究收集我科 91 例晚期食管鳞癌病人病例,同时检测其一线姑息化疗前的血浆 D-二聚体水平,探讨其临床病理特征、化疗疗效与 D-二聚体水平的关系,并进一步明确血浆 D-二聚体

水平对晚期食管鳞癌诊疗的临床意义。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我科 2014 年 7 月至 2017 年 12 月收治的晚期食管鳞癌病人。入组条件:病例资料完整;有病理学证据;无心血管、脑血管疾病;无血液系统疾病;近 3 个月未接受溶栓、抗凝、抗血小板等药物治疗;近 6 个月未接受化疗;无肝硬化病史;未合并第二肿瘤。筛选出符合条件的病人共 91 例,其中男 72 例,女 19 例,年龄 45~80 岁。

1.2 方法

1.2.1 血浆 D-二聚体检测方法 所有病人均空腹采集静脉血,采集时间为化疗前 2~7 d 及 2 周期化疗结束后 7~14 d。每 1~2 个月随访 1 次直至病人出现病情进展或死亡。应用法国 STAGO 公司全自动血凝仪及配套试剂,根据免疫比浊法检测病人血

[收稿日期] 2018-06-30 [修回日期] 2019-01-23

[基金项目] 安徽医科大学青年基金项目(2015xkj068)

[作者单位] 安徽省安庆市立医院 肿瘤内科,246003

[作者简介] 谢黎黎(1986-),女,硕士,主治医师。

浆 D-二聚体水平。D-二聚体正常值为 $0 \sim 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$, 根据以上标准, 将 91 例病人分为血浆 D-二聚体正常组 ($\leq 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$) 和血浆 D-二聚体升高组 ($> 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$)。

1.2.2 化疗方案选择 分别选用紫杉醇、吉西他滨、氟尿嘧啶联合铂类或单药方案。

1.2.3 疗效评价 化疗疗效依据 RESCIT 实体肿瘤疗效评估标准: 包括完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病进展 (PD)、疾病稳定 (SD)。化疗有效率 = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。疾病控制率 (DCR): 肿瘤缩小或稳定且保持一定时间的病人比例, 包括 CR、PR 和 SD 的病例。

1.3 随访 完成随访病人共 74 例, 随访时间 5 ~ 38 个月, 中位随访时间 20 个月。8 例病人失访。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验、logistic 分析、Kaplan-Meier 曲线和 COX 比例风险模型。

2 结果

2.1 血浆 D-二聚体水平与临床病理特征关系 91 例晚期食管鳞癌病人中 D-二聚体水平正常者 28 例, 升高者 63 例。血浆 D-二聚体水平与纤维蛋白原、血小板水平均存在相关性 ($P < 0.01$), 与年龄、性别、肿瘤分化程度、CA125 水平、吸烟史、饮酒史未见相关性 ($P > 0.05$) (见表 1)。

2.2 血浆 D-二聚体与化疗疗效之间关系 共 86 例病人完成 2 周期一线姑息化疗, 化疗后无病人疗效达到 CR, 达到 PR 为 21 例, SD 17 例, PD 48 例。血浆 D-二聚体正常组的化疗有效率为 69.23%, 高于升高组的 33.33% ($P < 0.05$); 化疗前纤维蛋白原水平 $\leq 4 \text{ g/L}$ 、血小板水平 $\leq 300 \times 10^9/\text{L}$ 组化疗有效率分别高于纤维蛋白原水平 $> 4 \text{ g/L}$ 、血小板水平 $> 300 \times 10^9/\text{L}$ 组 ($P < 0.01$) (见表 2)。多因素 logistic 回归分析提示, 化疗前 D-二聚体水平是一线姑息化疗疗效的独立预测因素 ($OR = 4.50, 95\% CI$ 为 $1.671 \sim 12.120, P < 0.05$)。

2.3 血浆 D-二聚体水平与病人预后的关系 化疗前血浆 D-二聚体水平升高组的中位无进展生存期 (PFS) 为 3.1 个月, 血浆 D-二聚体水平正常组的中位 PFS 为 5.2 个月。应用 Kaplan-Meier 生存分析比较, 化疗前血浆 D-二聚体水平正常组较升高组无进展生存率高 ($\chi^2 = 9.449, P < 0.05$) (见图 1)。对晚期食管癌病人预后相关的临床病理特征进一步行 COX 多因素分析, 化疗前血浆 D-二聚体水平、化疗

前血小板水平为无进展生存的独立影响因子 ($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$) (见表 3)。

表 1 晚期食管鳞癌病人化疗前 D-二聚体水平与临床病理特征的关系 [n ; 百分率 (%)]

临床病理特征	D-二聚体正常组 ($n=28$)	D-二聚体升高组 ($n=63$)	χ^2	P
年龄/岁				
≥60	20(31.25)	44(68.75)	0.02	>0.05
<60	8(29.63)	19(70.57)		
性别				
男	25(34.72)	47(65.28)	2.53	>0.05
女	3(15.79)	16(84.21)		
肿瘤分化程度				
低分化	13(28.26)	33(71.74)	0.28	>0.05
高分化	15(33.33)	30(66.67)		
纤维蛋白原/(g/L)				
≤4	15(55.56)	12(44.44)	11.07	<0.01
>4	13(20.31)	51(79.69)		
血小板计数/($\times 10^9/\text{L}$)				
≤300	21(65.63)	11(34.37)	41.36	<0.01
>300	7(11.86)	52(88.14)		
CA125/(U/mL)				
≤35	14(33.33)	28(66.67)	0.24	>0.05
>35	14(28.57)	35(71.43)		
饮酒史				
无	11(26.83)	30(73.17)	0.36	>0.05
有	17(34.00)	33(66.00)		
吸烟史				
无	8(21.62)	29(78.38)	2.45	>0.05
有	20(37.04)	34(62.96)		

表 2 晚期食管鳞癌化疗疗效与临床病理特征的关系 [n ; 百分率 (%)]

临床病理特征	化疗有效($n=38$)	PD($n=48$)	χ^2	P
年龄/岁				
≥60	26(45.61)	31(54.39)	0.14	>0.05
<60	12(41.38)	17(58.62)		
性别				
男	34(49.28)	35(50.72)	3.66	>0.05
女	4(23.53)	13(76.47)		
肿瘤分化程度				
低分化	13(36.11)	23(63.89)	1.64	>0.05
高分化	25(50.00)	25(50.00)		
纤维蛋白原/(g/L)				
≤4	19(76.00)	6(24.00)	14.47	<0.01
>4	19(31.15)	42(68.85)		

续表 2

血小板计数/($\times 10^9/L$)				
≤ 300	20(74.07)	7(25.93)	14.26	<0.01
> 300	18(30.51)	41(69.49)		
CA125(U/mL)				
≤ 35	17(43.59)	22(56.41)	0.10	>0.05
> 35	21(44.68)	26(55.32)		
D-二聚体($\mu g/mL$)				
≤ 0.5	18(69.23)	8(30.77)	4.67	<0.05
> 0.5	20(33.33)	40(66.67)		
吸烟史				
无	12(38.71)	19(61.29)	0.59	>0.05
有	26(47.27)	29(52.73)		
饮酒史				
无	17(45.95)	20(54.05)	0.08	>0.05
有	21(42.86)	28(57.14)		

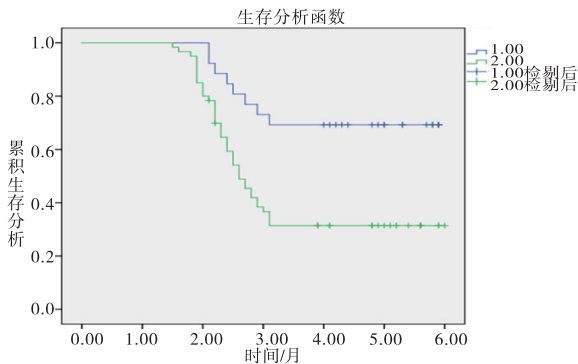


图1 血浆D-二聚体与晚期食管鳞癌预后关系

表 3 血浆 D-二聚体水平与预后关系的 COX 多因素分析

临床病理特征	PFS			
	HR	95% CI	χ^2	P
D-二聚体水平	7.449	2.532 ~ 21.914	11.230	<0.01
血小板水平	0.360	0.146 ~ 0.890	8.015	<0.05
纤维蛋白原水平	1.889	1.146 ~ 3.141	1.633	>0.05
CA125 水平	2.548	0.425 ~ 18.545	0.252	>0.05
肿瘤分化程度	1.043	0.622 ~ 1.775	3.319	>0.05

3 讨论

近年来,很多学者^[3,9]发现恶性肿瘤病人易出现凝血功能异常,导致这种现象的原因是凝血-纤溶机制的异常与肿瘤的生长及转移的密切关系。目前公认的几种假说包括:(1)肿瘤血管内皮细胞生长后,帮助肿瘤细胞扩散,同时纤维蛋白可以保护肿瘤细胞避免NK细胞的杀伤,逃避免疫监视^[3]。(2)凝血酶可以帮助血小板活化,导致肿瘤细胞极

易与血小板黏附,避免免疫系统的攻击^[4]。(3)组织因子可以介导肿瘤细胞的血管生成,从而加速其增殖、扩散^[5]。血浆D-二聚体是纤维蛋白单体的一种特异性降解产物,可以提示体内纤溶亢进和高凝状态。很多学者研究证实,D-二聚体在恶性肿瘤病人中均有不同程度的升高,其水平与原发性肿瘤的大小、分期、转移灶数目、病理类型等特征存在相关性,并且可提示手术及辅助化疗疗效^[6-8]。INANC等^[3]研究提示,在晚期大肠癌病人中,血浆D-二聚体浓度升高者化疗疗效相对较差。MATSUDA等^[9]学者发现纤维蛋白原和D-二聚体与食管癌进展及转移有关,且可作为预测食管癌根治术后复发的指标。

我省系食管癌高发地区,很多病人就诊时已出现淋巴结或远处脏器组织转移,无法接受根治性手术,且食管癌尚缺乏特异性肿瘤标记物提示化疗疗效及预后。但在临床工作中,又常常发现很多晚期食管癌病人出现D-二聚体水平异常升高。故结合临床及其他学者的研究,本文提出一线姑息化疗前血浆D-二聚体水平可能与晚期食管鳞癌的疗效及预后相关,结果显示晚期食管鳞癌病人化疗前血浆D-二聚体水平与病人血浆纤维蛋白原、血小板水平确实密切相关。且D-二聚体水平正常组化疗的疾病缓解率明显高于升高组,通过对多组数据的logistic逐步回归分析提示,化疗前检测血浆D-二聚体水平可以作为晚期食管鳞癌化疗疗效的独立预测因素。同时血浆D-二聚体升高组的PFS明显低于正常组,通过COX多因素分析提示,化疗前D-二聚体水平是晚期鳞癌病人独立预后因素,与肿瘤标记物相比更加有价值。

综上所述,血液高凝状态是恶性肿瘤病人的预后不良因素,其中血浆D-二聚体水平对评估晚期食管鳞癌化疗疗效及预后具有重要临床价值。但因本研究病例数偏少,随访时间较短,仅以疾病进展时间为研究终点,建议进行多中心、大样本的临床试验验证。同时建议将血浆D-二聚体作为常规检查应用于临床,为晚期食管鳞癌的诊疗提供新的参考指标。

[参 考 文 献]

- [1] GARG PK, SHARMA J, JAKHETIYA A, et al. Preoperative therapy in locally advanced esophageal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(39): 8750.
- [2] 黄镜, 王玺, 李群. 晚期食管鳞癌药物治疗进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2017, 9(5): 345.
- [3] INANC M, ER O, KARACA H, et al. D-dimer is a marker of response to chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer[J]. JBUON, 2013, 18(2): 391.

究结果一致。可能是因为胃镜作为一种侵入性检查,能普遍引起受检者不适,因此,高血压病人降压后发生不良反应的次数并未多于对照组。

综上所述,硝酸甘油静脉滴注可以有效控制高血压高危病人在胃镜检查过程中的血压,使之维持在正常范围,并且也可以根据病人的血压水平随时调整滴速控制血压,大大降低了此类病人在行胃镜检查中心脑血管意外的发生率,保障了这类病人胃镜检查的安全性。但是静脉用药较口服药物程序复杂,费时较长且费用相对较高,需要医护人员实时观察以应对可能发生的降压过快或一系列输液反应,在医护人员数量紧张的就医环境下难以实现有效监控,可能成为临床推广应用的一个限制因素。临床上应根据病人心血管指标科学评估,选择合适的降压方案。

[参 考 文 献]

- [1] ROSS R, NEWTON JL. Heart rate and blood pressure changes during gastroscopy in healthy older subjects [J]. *Gerontology*, 2004, 50(3):182.
- [2] WANG L, HORIUCHI I, MIKAMI Y, *et al.* Use of intra-arterial nitroglycerin during uterine artery embolization for severe postpartum hemorrhage with uterine artery vasospasm [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2015, 54(2):187.
- [3] DHARMA S, KEDEV S, PATEL T, *et al.* A novel approach to reduce radial artery occlusion after transradial catheterization; postprocedural/prehemostasis intra-arterial nitroglycerin [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015, 85(5):818.
- [4] SAND L, LUNDIN S, RIZELL M, *et al.* Nitroglycerine and patient position effect on central, hepatic and portal venous pressures during liver surgery [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014, 58(8):961.
- [5] CLARK DR, TESSENEER S, TRIBBLE CG. Nitroglycerin and sodium nitroprusside: potential contributors to postoperative bleeding [J]. *Heart Surg Forum*, 2012, 15(2):92.
- [6] 周冬喜, 储静红, 刘华, 等. 右美托咪定联合硝酸甘油在腰椎手术控制性降压中的应用 [J]. *现代医药卫生*, 2015, 31(5):668.

- [7] 王静, 陈卫刚, 田书信, 等. 高血压患者行无痛胃镜与普通胃镜检查的安全性分析 120 例 [J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(5):788.
- [8] GU Q, WU C, GU L, *et al.* Comparison of the cardiovascular impacts of transnasal versus transoral gastroscopy in the aged patients with or without hypertension [J]. *Hepatogastroenterology*, 2009, 56(94/95):1562.
- [9] FUJITA R, KUMURA F. Arrhythmias and ischemic changes of the heart induced by gastric endoscopic procedures [J]. *Am J Gastroenterol*, 1975, 64(1):44.
- [10] EBI M, SHIMURA T, NISHIWAKI H, *et al.* Management of systolic blood pressure after endoscopic submucosal dissection is crucial for prevention of post-ESD gastric bleeding [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26(5):504.
- [11] 刘力生, 吴兆苏, 朱鼎良, 等. 中国高血压防治指南 2010 版 [J]. *中国医学前沿杂志*, 2011, 3(5):42.
- [12] 李秋荣, 郭晓文. 硝酸甘油复合瑞芬太尼用于鼻内镜手术控制性降压效果观察 [J]. *中国药物与临床*, 2014, 14(1):85.
- [13] 潘志强, 刘庆, 程璠, 等. 硝酸甘油控制性降压在局部麻醉下三叉神经根减压术中的应用 [J]. *临床合理用药杂志*, 2013, 6(9):37.
- [14] 陈曦, 程广书, 范军铭. 中西医结合诊疗方案治疗中青年 2 级高血压病的多中心随机对照试验 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(7):801.
- [15] 刘旭东, 付坚, 封木忠, 等. 金匮肾气丸联合硝苯地平控释片治疗老年脾肾阳虚型高血压的效果观察 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(24):4908.
- [16] MANZUR-VERASTEGUI S, MANDEVILLE PB, GORDILLO-MOSCOSO A, *et al.* Efficacy of nitroglycerine infusion versus sublingual nifedipine in severe pre-eclampsia: a randomized, triple-blind, controlled trial [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2008, 35(5/6):580.
- [17] 何裕科. 硝苯地平舌下含服与硝酸甘油静脉滴注治疗高血压急诊患者的疗效 [J]. *中国医学创新*, 2016, 13(3):51.
- [18] 李建辉, 陈韶梁, 梁雁芬. 硝酸甘油静脉滴注与硝苯地平舌下含服院前急救高血压急症的比较观察 [J]. *广东医学院学报*, 2014, 32(4):538.

(本文编辑 卢玉清)

(上接第 454 页)

- [4] MAN YN, WANG YN, HAO J, *et al.* Pretreatment plasma D-dimer, fibrinogen, and platelet levels significantly impact prognosis in patients with epithelial ovarian cancer independently of venous thromboembolism [J]. *Int Gynecol Cancer*, 2015, 25(1):24.
- [5] KASTHURI RS, TAUBMAN MB, MACKMAN N. Role of tissue factor in cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(29):4834.
- [6] MEGO M, KARABA M, MINARIK G, *et al.* Relationship between circulating tumor cells, blood coagulation, and urokinase-plasminogen-activator system in early breast cancer patients [J]. *Breast J*, 2015, 21(2):155.
- [7] MARI T, PER MORTEN S, NINA I. Polymorphisms of the

coagulation system and risk of cancer [J]. *Thrombosis Research*, 2016, 140(S1):549.

- [8] NATHALIE S, HENRI HV. Reciprocal links between venous thromboembolism, coagulation factors and ovarian cancer progression [J]. *Thrombosis Research*, 2017, 150(2):8.
- [9] MATSUDA S, TAKEUCHI H, FUKUDA K, *et al.* Clinical significance of plasma fibrinogen level as a predictive marker for postoperative recurrence of esophageal squamous cell carcinoma in patients receiving neoadjuvant treatment [J]. *Dis Esophagus*, 2014, 27(7):654.

(本文编辑 刘畅)