

· 临床研究 ·

术前血浆D-二聚体水平在胆管癌患者预后评估中的价值

葛贤秀, 聂俊杰, 王慧珊, 唐思敏, 王 飞, 邓雪婷, 李全朋, 缪 林*

南京医科大学第二附属医院消化医学中心, 江苏 南京 210015

[摘要] 目的:检测胆管癌患者术前血浆D-二聚体,探讨其在患者不同分期及预后评估中的临床价值。方法:采用回顾性病例对照研究方法。收集2009年12月—2015年5月在南京医科大学第二附属医院收治并手术治疗的47例胆管癌患者临床病例资料。生存分析数据中,采用Kaplan-Meier曲线估计生存函数,采用Log-rank检验比较两组生存时间,采用Cox回归分析危险因素。分析D-二聚体水平与患者临床病理分期和预后的关系。结果:单因素回归分析显示:TNM分期、淋巴转移、神经侵犯、血管侵袭、远处转移是患者总体生存时间和无复发生存时间的危险因素,CA19-9值是无复发生存时间的危险因素。多因素分析显示:高D-二聚体水平、TNM分期晚和血管侵袭是患者总体生存时间的危险因素;高D-二聚体水平和血管侵袭是患者无复发生存时间的危险因素。生存分析结果显示:高D-二聚体水平与患者不良预后呈正相关。结论:术前血浆D-二聚体水平是影响胆管癌患者生存时间的独立危险因素,可作为疾病预后评估的参考指标。

[关键词] D-二聚体;胆管癌;预后**[中图分类号]** R735.8**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2019)03-370-05**doi:** 10.7655/NYDXBNS20190311

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是起源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤,分为肝内、肝门部和远端肝外胆管癌。该病起病隐匿,早期诊断困难,平均生存期小于24个月,5年生存率小于5%^[1]。根治性手术切除是目前治疗胆管癌最重要和有效的方法,但该病早期无特异性症状,初诊胆管癌患者仅30%适合手术^[2]。寻找在术前能够预测胆管癌预后并可进行动态观察的指标,对于手术指导及后续治疗的评估具有重要意义。D-二聚体是纤维蛋白降解产物,是预测肺血栓栓塞的重要临床指标。近年来,较多研究显示其与结肠癌^[3]、肺癌^[4]、卵巢癌^[5]等进展、复发和不良预后相关,而在胆管癌中研究较少^[6]。本研究回顾性分析2009年12月—2015年5月在南京医科大学第二附属医院手术治疗的胆管癌患者临床病理资料,探讨术前D-二聚体水平在胆管癌患者预后评估中的价值。

1 对象和方法

1.1 对象

采用回顾性病例对照研究方法,收集47例胆管癌的临床病理资料,其中男22例,女25例,平均年

[基金项目] 江苏省重点病种规范化诊疗项目(BE2015722)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: miaofrest@163.com

龄(63.0 ± 10.6)岁,肝内胆管癌4例,肝门部胆管癌13例,肝外胆管30例。本研究通过南京医科大学第二附属医院伦理委员会审批,批号为[2015]KY第026号。患者及家属术前均签署手术知情同意书。纳入标准:①经症状、体征、血液及影像学检查或者病理检查诊断为胆管癌,且行手术治疗患者;②经手术切除,并有完整的癌及癌旁组织;③有完整的病例资料。排除标准:①有明显的全身炎症性疾病,有大量使用激素及抗生素病史;②有其他肿瘤、血液病、肝硬化病史,近1个月内有抗凝或抗血小板药物治疗史;③未能签订知情同意书者。

1.2 方法

1.2.1 观察指标

影响患者预后的单因素和多因素回归分析:性别、年龄、肿瘤类型、TNM分期、肿瘤最大直径、淋巴转移、神经侵犯、血管侵袭、肝内转移、远处转移等;系列术前检查指标包括:血常规、凝血常规、肝功能、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)等。随访和生存情况:患者术后总体生存时间(overall survival, OS)和无复发生存时间(relapse free survival, RFS)。

1.2.2 各指标检测方法

①血常规:采用XN1000(Sysmex公司,日本)仪

器进行血常规检测。②凝血常规:采用CS-5100(Sysmex公司,日本)仪器分析血浆D-二聚体、活化部分凝血酶原时间(activated partial prothrombin time, APTT)、纤维蛋白降解产物(fibrin degradation products, FDP)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、国际标准化比值(international standardization ratio, INR)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)。③肝功能:采用AU5800(Beckman coulter公司,美国)仪器分析丙氨酸氨基转移酶(alanine amino transferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)。④肿瘤指标:采用i2000SR(Architect公司,美国)仪器分析CA19-9、CEA。

1.2.3 随访

采用门诊和电话方式进行随访,了解患者生存和肿瘤复发情况。1周内死亡、因为各种原因无法完成随访工作的患者定为失访;非癌症性死亡病例定为缺失;患者的生存时间超过随访时间定为删

失。随访时间截至2018年3月。

1.3 统计学方法

连续性变量用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,D-二聚体截点值选择中位数和四分位数,其余指标截点值选取四分位数,应用SPSS22.0进行统计分析。采用Spearman进行变量间相关分析。生存分析数据中,采用Kaplan-Meier曲线估计生存函数,采用Log-rank检验比较两组生存时间,采用Cox回归分析危险因素。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胆管癌患者基本信息

47例胆管癌患者均经病理学诊断确诊并行手术切除。术前对患者血浆D-二聚体进行分析,并取四分位数作为截点值(1.37 mg/L),并对胆管癌患者的性别、年龄、肿瘤类型、肿瘤大小、TNM分期、淋巴转移、血管侵袭、神经侵犯、远处转移等进行分析(表1)。结果显示除了肿瘤直径、神经侵犯、远处转

表1 胆管癌患者基本情况

指标	D-二聚体 <1.37 mg/L(n=35)	D-二聚体 ≥1.37 mg/L(n=12)	P值
年龄($\bar{x} \pm s$)	61.26 ± 10.93	68.25 ± 8.05	0.286
男[n(%)]	19(54.2)	3(25.0)	0.625
TNM分期[n(%)]			0.302
I~II	24(68.6)	5(41.7)	
III~IVa	11(31.4)	7(58.3)	
肿瘤类型[n(%)]			0.710
肝内胆管癌	3(8.6)	1(8.3)	
肝外胆管癌	23(48.9)	7(14.9)	
肝门部胆管癌	9(25.7)	4(33.3)	
肿瘤直径(cm, $\bar{x} \pm s$)	2.43 ± 0.85	3.08 ± 1.81	0.001
淋巴转移[n(%)]	8(22.9)	4(33.3)	0.212
神经侵犯[n(%)]	4(11.4)	3(25.0)	0.040
血管侵袭[n(%)]	7(20.0)	3(25.0)	0.496
肝内转移[n(%)]	6(17.1)	2(16.7)	0.941
远处转移[n(%)]	7(20.0)	1(8.3)	0.045
APTT(s, $\bar{x} \pm s$)	26.96 ± 4.16	27.25 ± 5.33	0.323
FDP($\mu\text{g/mL}$, $\bar{x} \pm s$)	2.80 ± 2.68	7.60 ± 7.24	0.006
FIB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	3.74 ± 1.14	3.88 ± 1.46	0.324
INR($\bar{x} \pm s$)	0.98 ± 0.14	1.01 ± 0.09	0.493
PT(s, $\bar{x} \pm s$)	11.35 ± 1.65	11.59 ± 1.12	0.618
TT(s, $\bar{x} \pm s$)	17.93 ± 1.45	17.60 ± 1.71	0.451
血小板($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	228.6 ± 84.7	221.8 ± 104.9	0.186
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	338.4 ± 177.6	414.2 ± 184.1	0.080
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	349.0 ± 216.9	423.4 ± 203.2	0.136
ALP(U/L, $\bar{x} \pm s$)	335.8 ± 240.6	401.5 ± 180.6	0.187
CA19-9(U/mL, $\bar{x} \pm s$)	1 575.0 ± 7 742.0	1 159.1 ± 3 347.8	0.709
CEA(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	5.27 ± 6.40	2.35 ± 1.18	0.069

移、FDP,其他因素在胆管癌患者人群的分布差异均无统计学意义。取D-二聚体中位数作为截点值(0.52 mg/L),分析结果显示肿瘤直径差异有统计学意义($P=0.022$),余指标间无明显差异。

2.2 胆管癌患者的OS及RFS分析

采用Cox回归分析,对胆管癌患者的OS和RFS进行单因素和多因素回归分析。主要分析以下内容:年龄、性别、TNM分期、肿瘤平均直径、淋巴转移、神经侵犯、血管侵袭、肝内转移、远处转移以及血小板、凝血常规及CA19-9值。单因素回归分析显示:TNM分期、淋巴转移、神经侵犯、血管侵袭、远处转移是患者OS和RFS的危险因素,CA19-9值是RFS的危险因素。多因素回归分析显示:TNM分期、血管侵袭及D-二聚体水平是患者OS的危险因素,血管侵袭及D-二聚体水平是RFS的危险因素,

差异有统计学意义。D-二聚体水平与TNM分期($r=0.238, P=0.125$)、淋巴转移($r=0.230, P=0.138$)、神经侵犯($r=0.234, P=0.132$)、血管侵袭($r=0.169, P=0.280$)呈正相关;与远处转移呈负相关($r=-0.089, P=0.570$),Spearman相关分析显示无统计学意义,因此血浆D-二聚体水平是影响胆管癌患者预后的独立危险因素(表2)。

2.3 血浆D-二聚体水平和胆管癌患者的预后相关

根据检测结果,按中位数把胆管癌患者分为D-二聚体 < 0.52 mg/L($n=26$)组和 ≥ 0.52 mg/L组($n=21$);按四分位数分为D-二聚体 < 1.37 mg/L组($n=35$)和 ≥ 1.37 mg/L组($n=12$)。采用Log-rank检验比较不同D-二聚体水平组生存时间(图1):D-二聚体 < 0.52 mg/L组和 ≥ 0.52 mg/L组患者中位OS分别为30个月和15个月($P=0.006$),中位RFS分别为30个

表2 胆管癌患者总体生存率与无复发生存率的单因素和多因素生存分析

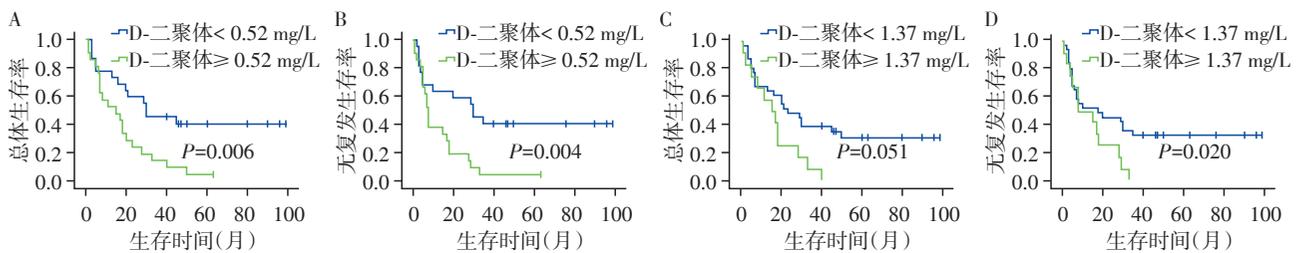
临床特征及相关指标	OS		RFS	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%可CI)	P值
单因素分析				
年龄(< 60 岁 vs. ≥ 60 岁)	1.437(0.667~3.094)	0.355	1.571(0.729~3.386)	0.249
性别(男 vs. 女)	0.962(0.483~1.918)	0.913	0.962(0.483~1.918)	0.913
TNM分期(I/II vs. III/IVa)	6.646(3.065~14.409)	< 0.001	4.526(2.154~9.510)	< 0.001
肿瘤直径(< 2.5 cm vs. ≥ 2.5 cm)	1.533(0.760~3.091)	0.233	1.427(0.707~2.879)	0.321
淋巴转移(无 vs. 有)	3.551(1.711~7.367)	0.001	4.122(1.873~9.071)	< 0.001
神经侵犯(无 vs. 有)	6.768(2.600~17.617)	< 0.001	4.963(1.923~12.809)	0.001
血管侵袭(无 vs. 有)	4.937(2.262~10.773)	< 0.001	9.122(3.326~25.017)	< 0.001
肝内转移(无 vs. 有)	2.140(0.923~4.960)	0.076	1.993(0.859~4.624)	0.108
远处转移(无 vs. 有)	3.173(1.318~7.641)	0.010	2.389(1.011~5.647)	0.047
D-二聚体(< 0.52 mg/L vs. ≥ 0.52 mg/L)	2.414(1.184~4.922)	0.015	2.762(1.324~5.760)	0.007
D-二聚体(< 1.37 mg/L vs. ≥ 1.37 mg/L)	4.166(1.854~9.358)	0.001	3.137(1.441~6.827)	0.004
APTT(< 30.2 s vs. ≥ 30.2 s)	1.420(0.606~3.328)	0.419	1.522(0.652~3.555)	0.332
FDP(< 4.2 μ g/mL vs. ≥ 4.2 μ g/mL)	1.321(0.607~2.873)	0.483	1.480(0.681~3.216)	0.322
FIB(< 4.2 g/L vs. ≥ 4.2 g/L)	1.546(0.706~3.384)	0.276	1.839(0.835~4.047)	0.130
INR(< 1.07 vs. ≥ 1.07)	1.225(0.500~3.000)	0.656	1.505(0.609~3.718)	0.376
PT(< 12.3 s vs. ≥ 12 s)	0.978(0.418~2.292)	0.960	1.104(0.471~2.587)	0.821
TT(< 18.6 s vs. ≥ 18.6 s)	1.212(0.552~2.662)	0.631	1.055(0.482~2.307)	0.894
血小板($< 290 \times 10^9$ 个/L vs. $\geq 290 \times 10^9$ 个/L)	0.994(0.448~2.209)	0.989	1.074(0.484~2.384)	0.860
CA19-9(< 261.3 U/mL vs. ≥ 261.3 U/mL)	1.956(0.959~3.991)	0.065	2.325(1.124~4881)	0.023
CEA(< 4.7 ng/mL vs. ≥ 4.7 ng/mL)	0.876(0.373~2.056)	0.761	0.946(0.403~2.222)	0.898
多因素分析				
TNM分期(I/II vs. III/IVa)	4.573(1.738~12.031)	0.002	1.874(0.678~5.178)	0.226
淋巴转移(无 vs. 有)	0.396(0.095~1.657)	0.205	0.767(0.211~2.786)	0.687
神经侵犯(无 vs. 有)	1.692(0.486~5.891)	0.409	0.641(0.163~0.520)	0.524
血管侵袭(无 vs. 有)	9.441(1.702~52.390)	0.010	11.186(1.920~65.196)	0.007
远处转移(无 vs. 有)	1.832(0.691~4.856)	0.223	1.687(0.629~4.525)	0.299
D-二聚体(< 1.37 mg/L vs. ≥ 1.37 mg/L)	3.972(1.526~10.338)	0.005	3.502(1.355~9.051)	0.010

月和8个月($P=0.004$); D-二聚体 < 1.37 mg/L组和 ≥ 1.37 mg/L组患者中位OS分别为18个月和8个月($P=0.051$), 中位RFS分别为23个月和15个月($P=0.020$)。对两组进行Kaplan-Meier生存曲线比较, D-二聚体高组胆管癌患者OS和RFS时间短, 预后不

良, 当取D-二聚体截点值0.52 mg/L时, 两组OS和RFS比较, 差异均有统计学意义。

3 讨论

许多癌症患者处于高凝状态, 报道显示50%的



A, C: D-二聚体水平与患者OS的生存曲线图; B, D: D-二聚体水平与患者RFS的生存曲线图。

图1 血浆D-二聚体水平和胆管癌患者生存曲线图

癌症患者和90%的转移性疾病患者发生低度弥散性血管内凝血(diffuse intravascular coagulation, DIC)或静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)等凝血异常^[7]。VTE与肿瘤类型、促炎状态(白细胞水平)、纤维蛋白水平增加、血小板活化、内皮细胞P-选择素表达等有关^[8]。另外, 在没有VTE的情况下, 癌症患者中经常观察到凝血系统激活和止血系统中促凝血的变化^[9]。其机制包括恶性肿瘤组织释放促凝因子如组织因子激活直接凝血途径, 内皮细胞、血小板和白细胞诱导炎症反应和纤维蛋白溶解活动受到抑制^[10]。血液高凝状态与患者不良预后相关, 而抗凝治疗显示出抗肿瘤效果。Klerk等^[11]报道, 低分子量肝素增加了实体瘤患者的存活时间。另外, 在小细胞肺癌中, 化疗和肝素联合应用可提高抗肿瘤效果^[12]。而抗血小板药物阿司匹林的使用能使胆管癌发病风险降低2.7~3.6倍^[13]。

血浆D-二聚体是纤维蛋白降解的稳定最终产物, 并且它是预测癌症患者VTE的有用生物标志物^[14]。FDP是机体在纤溶亢进时纤溶酶的作用下, 纤维蛋白(原)被分解后产生的降解产物的总称, 是综合反映纤溶亢进的标志^[15-16]。本研究结果显示, 在D-二聚体 ≥ 1.37 mg/L组, FDP水平升高, 表明FDP参与胆管癌凝血过程。报道显示: D-二聚体水平与多种肿瘤浸润、分期进展密切相关^[17-19]。本研究结果显示, 胆管癌患者术前血浆高D-二聚体水平与肿瘤直径、神经侵犯、远处转移相关, 是患者不良预后的独立危险因素。综上所述, D-二聚体可作为胆管癌的预后评估标志物。

本研究为回顾性研究, 具有一定局限性; 另因

样本量有限, 未进行详尽的亚组分析; 文中所用D-二聚体值为单次一种方法测得, 可能存在一定实验误差; 未收集患者VTE事件的数据; 此外, D-二聚体在肿瘤进展中的机制尚待进一步探索。

综上所述, D-二聚体作为反映体内血栓前状态和纤溶亢进的重要观察指标, 由于胆管癌患者血浆中D-二聚体含量变化与患者OS和RFS明显相关, 所以D-二聚体的监测对临床治疗方案的选择及预后评估有重要意义, 可作为胆管癌的预后评估参考指标。

[参考文献]

- [1] Blechacz B, Komuta M, Roskams T, et al. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 8(9): 512-522
- [2] Marsh Rde W, Alonzo M, Bajaj S, et al. Comprehensive review of the diagnosis and treatment of biliary tract cancer 2012. Part I: diagnosis-clinical staging and pathology[J]. J Surg Oncol, 2012, 106(3): 332-328
- [3] Watanabe A, Araki K, Harimoto N, et al. D-dimer predicts postoperative recurrence and prognosis in patients with liver metastasis of colorectal cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2018, 23(4): 689-697
- [4] Gao XL, Wang SS, Cao DB, et al. The role of plasma D-dimer levels for predicting lymph node and mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer[J]. Clin Respir J, 2018, 12(6): 2151-2156
- [5] 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 J Gynecol Cancer, 2015, 25(1): 24-32

[6] Watanabe A, Araki K, Hirai K, et al. A novel clinical factor, D-dimer platelet multiplication, may predict postoperative recurrence and prognosis for patients with cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(5):S886-S891

[7] Lyman GH, Khorana AA. Cancer, clots and consensus: new understanding of an old problem[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(29):4821-4826

[8] Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis [J]. *Blood*, 2017, 130(13):1499-1506

[9] Falanga A, Panova-Noeva M, Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2009, 22(1):49-60

[10] Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(2):219-230

[11] Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(10):2130-2135

[12] van Doornmaal FF, Di Nisio M, Otten HM, et al. Randomized trial of the effect of the low molecular weight heparin nadroparin on survival in patients with cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15):2071-2076

[13] Choi J, Ghos HM, Peeraphatdit TA, et al. Aspirin use and the risk of cholangiocarcinoma [J]. *Hepatology*, 2016, 64(3):785-796

[14] Kearon C, Parpia S, Spencer FA, et al. D-dimer levels and recurrence in patients with unprovoked VTE and a negative qualitative D-dimer test after treatment [J]. *Thromb Res*, 2016, 146:119-125

[15] Madoiwa S, Kitajima I, Ohmori T, et al. Distinct reactivity of the commercially available monoclonal antibodies of D-dimer and plasma FDP testing to the molecular variants of fibrin degradation products [J]. *Thromb Res*, 2013, 132(4):457-464

[16] Kogan AE, Mukharyamova KS, Bereznikova AV, et al. Monoclonal antibodies with equal specificity to D-dimer and high-molecular-weight fibrin degradation products [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2016, 27(5):542-550

[17] Stender MT, Larsen AC, Sall MA. D-dimer predicts prognosis and non-resectability in patients with pancreatic cancer: a prospective cohort study [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2016, 27(5):597-601

[18] Inal T, Anar C, Polat G, et al. The prognostic value of D-dimer in lung cancer [J]. *Clin Respir J*, 2015, 9(3):305-313

[19] Liu L, Zhang X, Yan B, et al. Elevated plasma D-dimer levels correlate with long term survival of gastric cancer patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e90547

[收稿日期] 2018-06-02

(上接第364页)

thrombotic treatment [J]. *Dig Endosc*, 2014, 26(1):1-14

[21] Shibuya T, Nomura O, Kodani T, et al. Continuation of anti-thrombotic therapy may be associated with a high incidence of colonic post-polypectomy bleeding [J]. *Dig Endosc*, 2017, 29(3):314-321

[22] Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines [J]. *Gut*, 2016, 65(3):374-389

[23] Choung BS, Kim SH, Ahn DS, et al. Incidence and risk factors of delayed postpolypectomy bleeding: a retrospective cohort study [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(9):784-789

[24] Rutter MD, Nickerson C, Rees CJ, et al. Risk factors for adverse events related to polypectomy in the English Bowel Cancer Screening Programme [J]. *Endoscopy*, 2014, 46(2):90-97

[收稿日期] 2018-05-15