

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020>.

血浆 D-二聚体、纤维蛋白原含量、AT-Ⅲ活性的测定 在恶性肿瘤诊断中的临床价值

金萍¹, 王亚萍¹, 孙兵², 龚芳¹, 卢志贤¹

(1.江南大学附属医院检验科, 江苏 无锡214041; 2.中国人民解放军63680部队医院检验科, 江苏 江阴214400)

[摘要] 目的: 检测不同恶性肿瘤患者血浆D-二聚体(D-dimer, D-D)和纤维蛋白原(fibrinogen, Fbg)含量及抗凝血酶Ⅲ(antithrombin III, AT-Ⅲ)活性, 探讨其对于恶性肿瘤患者诊断的临床价值。方法: 由法国STAGO公司的全自动凝血分析仪测定265例恶性肿瘤患者血浆D-D, AT-Ⅲ活性, Fbg含量并进行比较, 同时选择100例健康体检者作为正常对照组。结果: 恶性肿瘤患者血浆D-D和Fbg含量升高, 与正常对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$), AT-Ⅲ活性显著低于正常对照组($P<0.05$)。结论: 通过检测患者D-D, AT-Ⅲ活性, Fbg含量有助于恶性肿瘤的辅助诊断, 具有临床应用价值。

[关键词] 恶性肿瘤; D-二聚体; 抗凝血酶Ⅲ活性; 纤维蛋白原含量

The clinical value of plasma D-dimer, fibrinogen content and AT-III activity in diagnosis of malignant tumor

JIN Ping¹, WANG Yaping¹, SUN Bing², GONG Fang¹, LU Zhixian¹

(1. Laboratory of Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi Jiangsu 214041, China; 2. Department of Laboratory Medicine, 63680 Army Hospital, Jiangsu Jiangyin 214400, China)

Abstract **Objective:** To investigate the clinical value of plasma D-dimer (D-D), fibrinogen (Fbg, fibrinogen) and antithrombin III (AT-III, antithrombin III) activity in patients with malignant tumor. **Methods:** The densities of plasma D-dimer, antithrombin III activity, fibrinogen were detected in the 265 patients with malignant tumors. And 100 healthy cases were selected as normal control group. The detecting instrument was Automatic Coagulation Analyzer of STAGO company (France). **Results:** Compared with the normal control group, the levels of plasma D-dimer and fibrinogen in patients with malignant tumors were increased significantly ($P<0.05$), antithrombin III activity was significantly lower than that of the normal control group ($P<0.05$). **Conclusion:** The detection of D-dimer, antithrombin III activity and fibrinogen is helpful for the auxiliary diagnosis of malignant tumor.

Keywords malignant tumor; D-dimmer; antithrombin III activity; fibrinogen

收稿日期 (Date of reception): 2020-06-15

通信作者 (Corresponding author): 卢志贤, Email: seed001lzx@163.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省“333”人才资助项目 (BRA2019152)。This work was supported by the “333” talent funding project of Jiangsu Province, China (BRA2019152).

恶性肿瘤的发生发展是一个多因子、多步骤的复杂过程, 现在已成为危害人类健康的常见病之一。目前, 早发现、早治疗仍是诊治恶性肿瘤疾病的重要手段。研究^[1]表明: 肿瘤细胞可通过多种途径造成患者体内纤维蛋白溶解系统的功能障碍, 进而引起肿瘤细胞的增殖和转移。Perisanidis等^[2]研究显示: 血浆纤维蛋白含量与结直肠癌、肾癌的预后关系密切, Fib浓度越高, 预后越差。梁骑等^[3]研究发现: 乳腺癌患者TNM分期越高, 血浆Fib, D-二聚体(D-dimer, D-D)水平越高, AT-III活性越低。本文通过测定我院收治的恶性肿瘤患者血浆D-D, 纤维蛋白原(fibrinogen, Fbg)含量及抗凝血酶III(antithrombin III, AT-III)活性并进行比较, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取江南大学附属医院2017年1月至2020年6月期间经病理学检查确诊的住院患者265例为恶性肿瘤组, 其中包括胃癌95例, 肝癌48例, 肺癌32例, 胰腺癌24例, 卵巢癌28例, 直肠癌38例, 其中男132例, 女133例, 年龄32~88(52.21±13.11)岁。纳入标准: 初次发现者; 自愿参加临床试验且签署知情同意书者; 无其他高凝状态疾病者; 依从性较好者。排除标准: 1个月内有急性感染病者; 妊娠或哺乳期妇女; 合并免疫系统疾病或慢性病者; 依从性差和精神病患者。正常对照组为2019年12月来江南大学附属医院体检人员, 其中男53例, 女47例, 年龄36~68(49.34±14.15)岁, 体检肝肾功能、凝血功

能均正常, 并排除肿瘤及高凝血状态疾病。两组基础资料比较无统计学差异。

1.2 仪器和试剂

D-D, Fbg含量及AT-III活性检测由法国STAGO公司的全自动凝血分析仪及配套试剂。

1.3 检测方法

所有患者均为清晨空腹采集静脉血, 离心备用, 采血后2 h内同步检测D-D, Fbg含量及AT-III活性。正常参考范围如下: D-D<0.5 mg/L, Fbg含量为2~4 g/L, AT-III活性为80%~120%。

1.5 统计方法

采用SPSS 21.0统计软件进行分析, 计量资料以均数±标准差表示, 组间采用t检验进行差异性比较。其中两两比较采用LSD(符合方差齐性), Tamhane检验(不符合方差齐性), $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 恶性肿瘤组与正常对照组测定结果比较

恶性肿瘤组D-D, Fbg均显著高于正常对照组($P<0.05$), AT-III活性显著低于正常对照组($P<0.05$, 表1)。

2.2 各种不同类型恶性肿瘤测定结果比较

各种不同类型恶性肿瘤组D-D, Fbg均显著高于正常对照组($P<0.05$), AT-III活性显著低于正常对照组($P<0.05$), 各种不同类型恶性肿瘤组之间比较($P>0.05$), 差异无统计学意义(表2)。

表1 恶性肿瘤组与正常对照组测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the results between malignant tumor group and normal control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	D-D (mg/L)	AT-III (%)	Fbg (g/L)
恶性肿瘤组	4.81 ± 1.67	63.21 ± 13.12	4.35 ± 1.33
正常对照组	0.27 ± 1.23	84.32 ± 18.77	2.34 ± 1.56
<i>t</i>	35.73	25.11	19.78
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05

表2 各种不同恶性肿瘤测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the results of different malignant tumors ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	D-D (mg/L)	AT-III (%)	Fbg (g/L)
胃癌	95	3.54 ± 1.54*	70.2 ± 12.5*	4.22 ± 1.10*
卵巢癌	28	3.76 ± 1.34*	62.1 ± 14.0*	4.37 ± 1.23*
肺癌	32	4.87 ± 1.56*	58.6 ± 14.2*	3.56 ± 1.47*
胰腺癌	24	5.36 ± 2.35*	66.8 ± 13.8*	5.22 ± 2.15*
肝癌	48	4.52 ± 1.78*	69.8 ± 14.7*	4.27 ± 1.56*
直肠癌	38	4.13 ± 1.28*	63.7 ± 12.5*	4.01 ± 1.35*
正常对照组	100	0.25 ± 0.11	87.5 ± 19.4	2.35 ± 1.05
P		<0.05	<0.05	<0.05

与正常对照组比较, *P<0.05。

Compared with the normal control group, *P<0.05.

3 讨论

恶性肿瘤患者的组织细胞被破坏, 其释放的毒素造成血管内皮细胞的损伤, 抗凝特性发生改变, 进而导致肿瘤组织的血管过度增生, 肿瘤细胞表面纤溶系统激活并常伴有止血、凝血机制的变化, 这些变化涉及到血液凝固性增高、血小板聚集力增加, Fbg活性增加, 纤维蛋白溶解活性减低, 并由此导致患者出血或血栓形成。D-D是纤溶酶水解交联纤维蛋白降解后形成的纤维蛋白的一种特异性降解产物, 是诊断DIC和新鲜血栓的敏感指标, 其水平的升高反映继发性纤溶活性增强, 机体处于高凝状态^[4]。本文研究显示恶性肿瘤患者的D-D升高, 与正常对照组比较(P<0.05), 差异有统计学意义, 而在不同类型恶性肿瘤之间比较(P>0.05), 差异无统计学意义。国内外一些研究^[5]也发现: 恶性肿瘤患者存在血浆D-D升高的情况。同时研究^[6-7]证实绝大多数肿瘤患者血液D-D升高, 一方面与恶性肿瘤细胞具有纤溶酶水平较高有关, 另一方面恶性肿瘤细胞分泌大量Fbg激活物, 导致纤维蛋白溶解而使D-D水平升高。而近年来的研究^[8-10]也表明D-D水平的异常增高与消化系统恶性肿瘤的肿瘤负荷、疾病分期、转移灶数目等密切相关。

AT-III 是人体内最重要的生理性抗凝血酶, 属丝氨酸蛋白酶抑制物超家族成员, 是抗凝系统的一个重要的组成部分也是防止血栓形成的重要物质, 对凝血酶的灭活能力占有所有抗凝蛋白的70%左右。本文研究显示恶性肿瘤患者AT-III 活性较正常

对照组减低(P<0.05), 差异有统计学意义, 而在不同类型恶性肿瘤之间比较(P>0.05), 差异无统计学意义。其减低机理推测为恶性肿瘤患者发生脏器功能衰竭, 凝血及抗凝血系统失衡, 凝血因子被大量激活, AT-III 被大量消耗, 而致其活性下降。

血浆Fbg是由肝脏细胞合成和分泌的一种糖蛋白, 是血浆中含量最高的凝血因子(凝血因子 I), 裂解为纤维蛋白单体后聚合成血栓, 其水平变化和凝血功能密切相关。同时血浆Fbg也是血液发生血栓及血栓前状态的凝血及纤溶系统活性改变的分子标志物之一, 它可反映体内凝血和纤溶过程的变化, 是血栓或溶解的标志^[11]。本文研究显示恶性肿瘤患者Fbg水平较正常对照组显著升高(P<0.05), 差异有统计学意义, 而在不同类型恶性肿瘤之间比较(P>0.05), 差异无统计学意义, 与文献^[12-13]报道相符。恶性肿瘤患者Fbg水平升高的原因是肿瘤细胞与血管内皮细胞及血小板相互作用, 分泌血管生成因子并激活血小板释放Fbg, 两者相互结合促进高凝及血栓形成, 导致继发性纤溶亢进。

综上所述, 血浆D-D, AT-III 活性, Fbg含量有助于恶性肿瘤的辅助诊断, 具有一定的临床应用价值。

参考文献

1. Khosa F, Otero HJ, Prevedello LM, et al. Imaging presentation of venous thrombosis in patients with cancer[J]. AJR Am J Roentgenol,

- 2010, 194(4): 1099-1108.
2. Perisanidis C, Psyrris A, Cohen EE, et al. Prognostic role of pretreatment plasma fibrinogen in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(10): 960-970.
 3. 梁骑, 李君安, 邓健康, 等. 乳腺癌患者血浆纤维蛋白原和D-二聚体及抗凝血酶Ⅲ活性水平的变化及临床意义[J]. *中国医药*, 2020, 15(6): 890-893.
LIANG Qi, LI Jun'an, DENG Jiankang, et al. Clinical significance of FIB, D-dimer and AT-Ⅲ in patients with breast cancer[J]. *China Medicine*, 2020, 15(6): 890-893.
 4. Mackman N, Tilley RE, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(8): 1687-1693.
 5. 梁亚嘉, 陈艳. 肿瘤患者血浆D-二聚体检测的临床意义[J]. *福建医药杂志*, 2009, 31(31): 100-101.
LIANG Yajia, CHEN Yan. Clinical significance of plasma D-dimer detection in tumor patients[J]. *Fujian Medical Journal*, 2009, 31(31): 100-101.
 6. Yamamoto M, Yoshinaga K, Matsuyama A, et al. Plasma D-dimer level as a mortality predictor in patients with advanced or recurrent colorectal cancer[J]. *Oncology*, 2012, 83(1): 10-15.
 7. Sun W, Ren H, Gao CT, et al. Clinical and prognostic significance of coagulation assays in pancreatic cancer patients with absence of venous thromboembolism[J]. *Am J Clin Oncol*, 2015, 38(6): 550-556.
 8. 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*, 2011, 9(7): e101125.
 9. Tomimaru Y, Yano M, Takachi K, et al. Plasma D-dimer levels show correlation with number of lymph node metastases in patients with esophageal cancer[J]. *J Am Coll Surg*, 2006, 202(1): 139-145.
 10. Kim HK, Lee KR, Yang JH, et al. Plasma levels of D-dimer and soluble fibrin polymer in patients with hepatocellular carcinoma: a possible predictor of tumor thrombosis[J]. *Thromb Res*, 2003, 109(2-3): 125-129.
 11. 方德洋, 李正花, 赵青春, 等. 血浆D-二聚体和纤维蛋白原在重度烧伤患者中的表达及临床意义[J]. *中国误诊学杂志*, 2008, 8(3): 563-564.
FANG Deyang, LI Zhenghua, ZHAO Qingqing, et al. Expression and clinical significance of plasma D-dimer and fibrinogen in patients with severe burn[J]. *Chinese Journal of Misdiagnostics*, 2008, 8(3): 563-564.
 12. 唐海英. 高龄恶性肿瘤患者临终前的临床特征分析[J]. *苏州大学学报(医学版)*, 2010, 30(5): 1046-1048.
Tang Haiying. Clinical features analysis of elderly patients with malignant tumor before dying[J]. *Suzhou University Journal of Medical Science*, 2010, 30(5): 1046-1048.
 13. 张丽中, 赵智, 吴滨. 恶性肿瘤患者血浆纤维蛋白原和D-二聚体含量的测定及其临床意义[J]. *肿瘤临床与研究*, 2006, 18(11): 759-760.
ZHANG Lizhong, ZHAO Zhi, WU Bin. Determination of plasma fibrinogen and D-dimer in patients with malignant tumor and its clinical significance[J]. *Oncology Clinical Research*, 2006, 18(11): 759-760.

本文引用: 金萍, 王亚萍, 孙兵, 龚芳, 卢志贤. 血浆D-二聚体、纤维蛋白原含量、AT-Ⅲ活性的测定在恶性肿瘤诊断中的临床价值[J]. *临床与病理杂志*, 2020. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.

Cite this article as: JIN Ping, WANG Yaping, SUN Bing, GONG Fang, LU Zhixian. The clinical value of plasma D-dimer, fibrinogen content and AT-Ⅲ activity in diagnosis of malignant tumor[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.