

蛋白在老年高血压患者中的应用[J]. 中国综合临床, 2003, 19(1): 33-34.

[3] Segura J, Ruilope LM, Rodicio JL. Microalbum inuria[J]. Clin Exp Hypertens, 2004, 26(7/8): 701-707.

[4] 梅长林, 徐洪实. 血、尿 β_2 微球蛋白测定的临床意义及评价[J]. 中国实用内科杂志, 1999, 19(4): 200-202.

[5] 余长强, 牛冬梅, 季荏, 等. 2 型糖尿病患者红细胞体积分布宽度与肾功能的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(18): 2388-2389.

[6] 刘建峰, 华琦, 罗鸿宇, 等. 老年原发性高血压患者红细胞分布宽度与早期肾功能损害的关系[J]. 中国心血管杂志, 2015, 20(4): 256-261.

[7] 杨文, 常艳, 于晓红, 等. 红细胞体积分布宽度与血肌酐变化的关系[J]. 实用老年医学, 2012, 26(5): 438-440.

[8] Douglas SW, Adamson JW. The anemia of chronic disorders; studies of marrow regulation and Iron metabolism [J]. Blood, 1975, 45(1): 55-65.

[9] Ceriello A. Possible role of oxidative stress in the patho-
• 临床研究 •

genesis of hypertension[J]. Diabetes Care, 2008, 31(Suppl 2): 181-184.

[10] Broncel M, Bata A, Koter-Michalak M, et al. Physico-chemical modifications induced by statins therapy on human erythrocytes membranes[J]. Wiad Lek, 2007, 60(7/8): 321-328.

[11] Rogers SA, Hammerman MR. Transplantation of rat metanephroi into mice[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2001, 280(6): 1865-1869.

[12] 尹翠娥, 何作云. 红细胞变形性的研究进展[J]. 重庆医学, 1997, 26(2): 81-83.

[13] Lippi G, Targher G, Montagnana M, et al. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients [J]. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133(4): 628-632.

(收稿日期: 2016-08-16 修回日期: 2016-10-05)

D-二聚体水平在 NSCLC 患者手术期变化及术前水平对术后短期预后的意义

王 斌

(徐州医科大学附属医院检验科, 江苏徐州 221000)

摘要:目的 探讨血浆 D-二聚体水平在非小细胞肺癌(NSCLC)患者术前、术后变化及术前 D-二聚体水平对 NSCLC 患者术后短期预后的意义。方法 采用免疫比浊法检测 85 例 NSCLC 患者术前、术后, 30 例良性肺部疾病患者及 55 例健康对照者的血浆 D-二聚体水平。术后随访 1 年, 记录 NSCLC 患者不良事件。结果 NSCLC 患者术前 D-二聚体水平高于良性肺部疾病患者和健康对照者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。随着肿瘤分期的增加, 术前 D-二聚体水平明显升高。NSCLC 患者不良事件组术前 D-二聚体水平为 (3.35 ± 3.11) mg/L, 显著高于良性事件组的 (0.73 ± 3.25) mg/L, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 NSCLC 患者为血栓高风险患者, 监测术前、术后血浆 D-二聚体水平有助于降低血栓风险, 改善预后。术前 D-二聚体水平可用于预测 NSCLC 患者术后短期的预后。

关键词: 非小细胞肺癌; D-二聚体; 血栓; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.02.049 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2017)02-0263-03

肺癌是最常见的严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一, 非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的 80%~85%, 晚期预后差, 5 年生存率不到 20%^[1]。血浆 D-二聚体是交联纤维蛋白在纤溶酶作用下裂解产生的 1 种降解产物, 血浆 D-二聚体水平增高, 表明体内有凝血酶生成及继发性纤溶活性的增强, 是反映体内继发性纤溶亢进的特异性分子标志物之一^[2]。D-二聚体水平升高与恶性肿瘤患者凝血、抗凝及纤溶功能异常密切相关, 并影响肿瘤的生长、浸润及转移^[3-4]。本文通过回顾性分析 NSCLC 患者血浆 D-二聚体水平, 探讨血浆 D-二聚体水平在 NSCLC 患者术前、术后变化及术前 D-二聚体水平对 NSCLC 患者术后 1 年的预后意义, 并报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 2 月在本院住院治疗的患者资料: (1) NSCLC 患者 85 例, 均经病理或细胞学确诊, 其中男 58 例, 女 27 例; 年龄 36~82 岁, 中位年龄 61.3 岁。按照国际肺癌研究协会 2009 年的 TNM 分期标准进行分期,

其中 I 期 4 例, II 期 18 例, III 期 49 例, IV 期 14 例。按照病理类型, 分为腺癌 48 例, 鳞癌 37 例。手术方式: 肺叶切除 66 例, 肺全切 10 例, 楔形切除 5 例, 开胸探查 4 例, 所有患者均行纵膈淋巴结清扫。术后 16~25 d 均采用 TP(紫杉醇+顺铂联合方案)化疗、NP(长春瑞滨+顺铂联合方案)化疗或 GP(吉西他滨+顺铂联合化疗方案)化疗。(2) 选取良性肺部疾病患者 30 例, 均为本院收治的肺结核或肺炎患者, 其中男 19 例, 女 11 例; 年龄 32~80 岁, 中位年龄 58.8 岁。(3) 健康对照组选择同期体检健康者 55 例, 其中男 37 例, 女 18 例; 年龄 34~83 岁, 中位年龄 58.3 岁。3 组研究对象的年龄和性别比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有研究对象均排除明确心血管疾病, 使用过抗凝药物, 以及血栓等疾病, 研究对象均知情同意。

1.2 研究设计 统计 NSCLC 患者围手术期血浆 D-二聚体水平, 并做短期随访, 直至出现预后不良事件, 包括局部复发或转移, 或出现肿瘤相关性死亡。分析 NSCLC 患者手术期 D-二聚体水平变化, 及随访结果, 评价 D-二聚体水平在 NSCLC 患者

中短期的临床价值。

1.3 方法 采用免疫比浊法,所有研究对象均于清晨空腹采血(枸橼酸钠 1:9 抗凝静脉血),分离血浆,2 h 内完成检测。手术患者于术前及术后 1、3、5 d 分别采血,采用 Sysmex Japan 全自动血凝分析仪 CA5100 进行测定,D-二聚体检测试剂、定标液、质控品均来自德国 SIEMENS 公司。

1.4 随访 患者接受相应术后辅助化疗后,每 3 个月通过门诊随访或电话随访,参照《美国国立综合癌症网络(NCCN) NSCLC 临床实践指南》,直至出现预后不良事件,最长随访时间为 1 年。

1.5 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件进行数据处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 NSCLC 患者术前血浆 D-二聚体水平比较 检测结果显示,NSCLC 患者术前血浆 D-二聚体水平为 (1.05 ± 0.21) mg/L,高于良性肺部疾病患者的 (0.34 ± 0.09) mg/L 和健康对照者的 (0.22 ± 0.05) mg/L,差异有统计学意义($P < 0.05$)。随着肿瘤分期的增加,术前 D-二聚体水平明显升高,NSCLC 组 III ~ IV 期为 (1.32 ± 0.55) mg/L,高于 I ~ II 期的 (0.72 ± 0.24) mg/L,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 D-二聚体水平监测 对 NSCLC 患者术后血浆 D-二聚体水平进行监测,术后第 1 天为 (1.97 ± 0.26) mg/L,第 3 天为 (2.75 ± 0.31) mg/L,第 5 天为 (3.86 ± 0.45) mg/L,NSCLC 患者术后 5 d 内 D-二聚体水平逐渐升高,且明显高于术前水平。

2.3 术后随访 85 例 NSCLC 患者出现不良事件(包括局部复发或转移,或出现肿瘤相关性死亡)21 例,良性事件(治疗后缓解或病情稳定)64 例,不良事件 NSCLC 患者术前 D-二聚体水平为 (3.35 ± 3.11) mg/L,显著高于良性事件的 (0.73 ± 3.25) mg/L,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

在肺癌患者中,纤溶系统的激活继发于凝血系统的激活,是一个很复杂的过程^[5]。恶性肿瘤患者体内广泛存在凝血纤溶功能的障碍,尤其是实体瘤患者,肿瘤本身使凝血纤溶系统失衡而导致血液处于高凝状态,肿瘤患者血浆 D-二聚体水平高于健康者^[6-7]。恶性肿瘤与凝血纤溶系统两者的相互关系逐渐被重视。

D-二聚体是交联的纤维蛋白在纤溶酶作用下产生的 1 种代谢产物,其水平升高表明体内有凝血酶生成及继发性纤溶,是反映体内存在高凝状态及纤溶亢进的特异性分子标志物之一^[8]。NSCLC 患者肿瘤细胞可以表达组织纤溶酶原激活物,它可以作用于纤溶酶原产生纤溶酶,这种纤溶酶会作用于原发性肿瘤的纤维蛋白,加快肿瘤新血管形成和肿瘤细胞的分离,使肿瘤细胞进入循环系统^[9]。血浆 D-二聚体水平与肿瘤分期、转移密切相关,NSCLC 患者随着肿瘤的发展,D-二聚体水平逐步升高^[10]。鉴于这一理论,抗凝剂治疗有助于抑制肿瘤细胞的浸润,同时表明在一些类型的肺癌患者中,抗凝剂与其他抗肿瘤药物联合使用可以延长生存期^[11]。

NSCLC 患者在手术去除肿瘤实体的同时,可能因手术创伤导致血凝块溶解,打破了机体保护性的解剖学屏障,使患者术后 D-二聚体水平明显高于术前。同时,加重肿瘤因素引起的凝血功能异常,为潜在的肿瘤细胞在术后扩散和复发提供可

能^[12]。溶栓抗凝治疗开始越早效果越好,血栓形成 72 h 内治疗效果最佳,术后动态监测 D-二聚体,进行必要的干预,可以有效地防止血栓因手术而进一步发展、蔓延,甚至脱落导致深静脉血栓或肺栓塞等疾病^[8,13]。

如何判断患者接受肺癌手术后的效果是一个复杂的问题,影响因素很多。TNM 分期对于远期预后的影响是毋庸置疑的,但术后短期内出现的预后不良事件在发生机制上似乎与远期预后不良有些差异。其多为术前已经存在但在常规检查却无法发现的微转移,或是由于肺癌高凝状态引起的血栓事件,而病理分期对于上述机制几乎无法评估^[14-15]。本研究结果中,NSCLC 患者术后短期内随访不良事件组的术前 D-二聚体水平显著高于良性事件组,术前 D-二聚体水平可以预测术后短期预后。在 NSCLC 患者中高水平的 D-二聚体会导致短期预后不良,缩短生存期^[16]。

总之,NSCLC 患者为血栓高风险患者,监测术前、术后血浆 D-二聚体水平有助于降低血栓风险,改善预后。NSCLC 患者术前 D-二聚体水平可用于预测手术短期的预后。本研究的不足主要是患者数偏少,尤其是早期肺癌患者,还需要更大的样本量来进一步推进前瞻性的研究证实这个结论。

参考文献

- [1] 师越,张俊,陈鹏. 血清胰岛素样生长因子-1 检测在非小细胞肺癌早期诊断中的应用价值[J]. 检验医学,2013,28(6):503-505.
- [2] Zurbom Kh, Dnscha H, Gram J, et al. Investigation of coagulation system and fibrinolysis in patients with disseminated adenocarcinomas and non-hodgkin's lymphoma[J]. Oncology, 1990, 47(5):376-380.
- [3] Daio D, Zhu K, Wang Z, et al. Prognosis value of the D-dimer test in oesophageal cancer during the perioperative period[J]. Surg Oncol, 2013, 108(1):34-41.
- [4] 杨冉,韩金利. 非小细胞肺癌患者术前血浆 D-二聚体测定的临床价值[J]. 中国实用医药,2015,10(18):87-88.
- [5] Rickles FR, Edwards RI. Activation of blood coagulation in cancer[J]. Blood, 1984, 62(3):14-31.
- [6] Tricerri A, Vangeli M, Errani AR, et al. Plasma thrombin-antithrombin complexes, latent coagulation disorders and metastatic spread in lung cancer: a longitudinal study[J]. Oncology, 1996, 53(6):455-460.
- [7] 葛鹏,王智,蒙树勇. 肺癌患者术前术后血浆 D-二聚体水平的变化与预后相关分析[J]. 临床肺科杂志,2013,18(9):1707-1708.
- [8] 江吕泉,高坤祥,郑建. 血浆 D-二聚体及纤维蛋白原在非小细胞肺癌患者围术期监测中的应用价值[J]. 武警医学,2013,24(5):414-419.
- [9] Gasic GJ, Tuszyński GP, Gorelik E. Interaction of the hemostatic and immune systems in the metastatic spread of tumor cells[J]. Int Rev Exp Pathol, 1986, 29(4):173-212.
- [10] Unsul E, Atalay F, Atikcan S, et al. Prognostic significance of hemostatic parameters in patients with lung cancer[J]. Respir Med, 2004, 98(2):93-98.

[11] Osamu T, Esteban C, Hiroki Y, et al. Prognostic significance of plasma D-dimer levels in patients with lung cancer[J]. Thorax, 1997, 52(6): 563-565.

[12] Satyan S, Light RP, Agarwal R. Relationships of N-terminal pro-B-natriuretic peptide and cardiac troponin T to left ventricular mass and function and mortality in asymptomatic hemodialysis patients[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 50(6): 1009-1019.

[13] Saudan P, Kossovsky M, Halabi G, et al. Quality of care and survival of haemodialysed patients in western Switzerland[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(6): 1975-1981.

• 临床研究 •

[14] 王哲, 付军科, 刁冬梅. 术前 D-二聚体水平可以预测非小细胞肺癌患者术后 1 年内预后不良[J]. 中国肺癌杂志, 2011, 14(6): 534-537.

[15] Buccheri G, Torchio P, Ferrigno D. Plasma levels of D-dimer in lung carcinoma: clinical and prognostic significance[J]. Cancer, 2003, 97(12): 3044-3052.

[16] Berna K, Sadik U, Mine G, et al. Prognostic value of plasma D-dimer levels in lung carcinoma[J]. Tumori, 2011, 97(6): 743-748.

(收稿日期: 2016-08-18 修回日期: 2016-10-07)

健康成人血清总胆红素和直接胆红素参考区间的建立

詹晓华, 宋永顺[#], 阿依古丽, 葛霞, 闵敏, 许海峰[△]
(新疆维吾尔自治区克拉玛依市中心医院检验科 834000)

摘要:目的 建立该地区健康成人血清总胆红素和直接胆红素的参考区间。方法 采用贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪及其配套试剂对该地区 9 045 例健康成人进行血清总胆红素、直接胆红素测定。将检测结果按性别、年龄、民族分组, 并进行统计学分析。结果 该地区健康成人总胆红素、直接胆红素参考区间分别为 3.65~25.71 $\mu\text{mol/L}$ 、0.13~4.29 $\mu\text{mol/L}$ 。95% 置信区间显示, 性别、年龄、民族间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 该地区健康成人血清总胆红素、直接胆红素水平与不同性别、年龄、民族有关, 有必要按照性别、年龄和民族建立该地区实验室的参考区间。

关键词: 总胆红素; 直接胆红素; 参考区间

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.02.050 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2017)02-0265-02

胆红素是体内含铁卟啉化合物(主要是血红蛋白)的分解代谢产物, 一直以来作为临床肝胆疾病诊断和鉴别诊断的 1 个重要指标。本院在日常工作和健康体检中, 常发现被检者虽无任何临床症状, 血清胆红素检测结果却比正常参考值高, 导致检验结果难以解释。榆林、崇州、兰州等地区的研究表明, 健康成人总胆红素和直接胆红素水平高于现行的参考区间^[1-4]。刘安楠等^[5]也得到相似结论。所以, 以往的参考区间可能不能较好地适用于临床诊疗及健康体检者的需要。作者对本地区健康体检人群的胆红素水平进行了回顾性分析, 以确定健康人群的胆红素参考区间, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 4 月至 2016 年 3 月本院健康体检人员 29 705 例, 排除标准: 肝、胆、胰、脾、肾等器质性疾病者; 血糖异常、血脂异常、肝功能指标异常、血红蛋白水平偏高及贫血等; 6 个月内做过手术, 从事接触化学试剂盒、放射源的工作, 女性处于妊娠期以及体质质量指数 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ^[6]。符合条件的共 9 045 例, 包括企事业单位在岗职工、退休干部、工人、农民等。初步统计分析后, 剔除肯定异常值, 最终参与统计的人员为 8 902 例, 其中男 4 159 例, 女 4 743 例; 年龄 18~89 岁, 平均 37.56 岁。

1.2 仪器与试剂 贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪及其配套试剂、标准品。室内质控使用伯乐公司的中值、高值, 批号分别为 45862、45863。

1.3 方法 所有被检者于清晨坐姿取空腹血样, 样本在取血 2 h 内 3 000 r/min 离心 10 min, 标本无黄疸、脂血、溶血。严格

按照标准化操作规程进行操作, 所有检测项目的测定均在样本离心后 4 h 内完成。每天测定定值质控, 质控结果符合要求后再进行样本的检测。检测结果经正态性检验后, 以 $\bar{x} \pm 1.96 s$ 作为参考区间的上限和下限。作者认为超过 $\bar{x} \pm 3 s$ 为肯定异常值, 剔除后进行统计学分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数据进行统计分析。不同组间的比较均采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同性别总胆红素和直接胆红素参考区间比较 将资料按不同性别分组并进行统计, 结果显示, 不同性别血清总胆红素和直接胆红素的参考区间相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 男性高于女性, 见表 1。

表 1 不同性别总胆红素和直接胆红素参考区间比较 ($\bar{x} \pm 1.96 s, \mu\text{mol/L}$)

性别	<i>n</i>	总胆红素	直接胆红素
男	4 159	16.20 $\pm$ 11.45(4.75~27.65) [△]	2.53 $\pm$ 2.14(0.39~4.67) [△]
女	4 743	13.34 $\pm$ 9.98(3.36~23.32)	1.93 $\pm$ 1.88(0.05~3.81)
合计	8 902	14.68 $\pm$ 11.03(3.65~25.71)	2.21 $\pm$ 2.08(0.13~4.29)

注: 与女性比较, [△] $P < 0.05$ 。

2.2 不同年龄组总胆红素和直接胆红素参考区间比较 结果显示, 不同性别、不同年龄组总胆红素和直接胆红素参考区间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 总胆红素和直接胆红素

[#] 共同第一作者。 [△] 通信作者, E-mail: yongshun010@163.com。