

through the menstrual cycle[J]. Microbiome, 2014, 2(1): 23.

[25] Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, et al. Characterisation of the vaginal Lactobacillus microbiota associated with preterm delivery[J]. Sci Rep, 2014, 4(6187): 5136.

[26] Santiago GL, Tency I, Verstraelen H, et al. Longitudinal qPCR study of the dynamics of *L. crispatus*, *L. iners*, *A. vaginae*, (*sialidase* positive) *G. vaginalis*, and *P. bivia* in the vagina[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e45281.

[27] Cohen RC, Lingappa JR, Baeten JM, et al. Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: a prospective cohort analysis among African couples[J]. PLoS Med, 2012, 9(6): e1001251.

[28] Cardone AA, Tartaglia E. Utilisation of Hydrogen peroxide in the treatment of recurrent bacterial vaginosis[J]. Minerva Ginecol, 2003, 55(6): 483.

[29] Pascual LM, Daniele MB, Giordano W, et al. Purification and partial characterization of novel bacteriocin L23 produced by lactobacillus fermentum L23[J]. Curr Microbiol, 2008, 56(4): 397-402.

[30] Maqueda M, Gálvez A, Bueno MM, et al. Peptide AS-48: prototype of a new class of cyclic bacteriocins[J]. Curr

Protein Pept Sci, 2004, 5(5): 399-416.

[31] Grande MJ, Abriouel H, Lucas LR, et al. Efficacy of enterocin AS-48 against bacilli in ready-to-eat vegetable soups and purees. [J]. J Food Prot, 2007, 70(10): 2339-2445.

[32] Viedma PM, Abriouel H, Omar NB, et al. Inhibition of spoilage and toxigenic *Bacillus* species in dough from wheat flour by the cyclic peptide enterocin AS-48 [J]. Food Control, 2011, 22(5): 756-761.

[33] Rose WA, McGowin CL, Spagndo RA, et al. Commensal bacteria modulate innate immune responses of vaginal epithelial cell multilayer cultures [J]. PLoS One, 2012, 7(3): e32728.

[34] Doeringer SY, Herbst-Kralovetz M. M. bacteria in the vaginal microbiome alter the innate immune response and barrier properties of the human vaginal epithelia in a species-specific manner[J]. J Infect Dis, 2014, 209(12): 1989-1999.

[35] Wagner RD, Johnson SJ. Correction: probiotic lactobacillus and estrogen effects on vaginal epithelial gene expression responses to candida albicans[J]. J Biomed Sci, 2012, 19(1): 1.

(收稿日期: 2017-03-06 修回日期: 2017-05-11)

• 综 述 •

D-二聚体在肿瘤中的研究进展

李佳乐 综述, 刘 旭[△]审校

(天津中医药大学第一附属医院检验科, 天津 300192)

关键词: 肿瘤; D-二聚体; 血栓
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2017. 18. 031

文献标识码: A **文章编号:** 1673-4130(2017)18-2588-03

D-二聚体是纤维蛋白的降解产物, 凝血酶激活的 FXⅢ 作用于纤维蛋白单体使其交联形成不可溶的凝块, 再经纤溶酶作用而生成。升高的 D-二聚体与机体血栓形成及继发性纤溶亢进关系密切。D-二聚体作为一种凝血指标, 已独立或与其他指标联合应用于多种疾病的诊断和预后。多项研究发现血浆中 D-二聚体水平动态变化与肿瘤的鉴别、分期、转移、化疗疗效、生存时间等有一定的相关性。现就 D-二聚体的检测方法及其与肿瘤的相关性作一综述。

1 D-二聚体的检测方法

D-二聚体的检测方法主要包括乳胶凝集法、酶联免疫吸附法、胶体金免疫渗滤法和免疫比浊法, 都是基于抗原抗体特异性结合的原理而设计。

乳胶凝集法是将特异性单克隆抗体包被于乳胶颗粒表面, 与标本中的 D-二聚体结合后乳胶发生凝集, 测定乳胶凝集后标本稀释倍数来判断 D-二聚体水平。此方法是一种半定量检测方法, 结果需要通过肉眼观察, 容易出现主观误差, 敏感性较低, 只可作为筛选方法。

酶联免疫吸附法运用的是双抗体夹心原理, 将抗 D-二聚体抗体包被于固相载体表面, 当抗凝血标本中的 D-二聚体与抗体结合后, 再加入酶标记的抗 D-二聚体抗体, 形成抗体-

抗原-酶标抗体结合物, 再加入酶作用底物显色。此方法是一种定量方法, 优点是可以避免多种因素干扰, 如胆红素、纤维蛋白原等, 敏感性高, 检测结果较准确。缺点是操作复杂, 时间较长, 且不同厂家提供的试剂盒检测结果之间存在差异, 检测前需标准曲线, 适用于批量标本检测^[1]。

胶体金免疫渗滤试验是通过抗 D-二聚体抗体捕获 D-二聚体的方法来检测, 将单克隆抗体包被于有多孔膜的测试卡上, 加样后, D-二聚体被捕获, 洗涤后再加入金标抗 D-二聚体抗体, 反应后显红色, 显色深浅程度与标本 D-二聚体水平呈正相关, 比色测量可测得 D-二聚体水平。此方法是定量检测方法, 操作简便快速, 少量标本或大批量标本都适用, 尤其适用于急诊检测。

免疫比浊法现在应用较广泛, 可实现自动化。原理是抗原、抗体反应后可使溶液的浊度增加, 通过检测透过光强度得出被测 D-二聚体水平。该方法操作简便、精准、快速, 有效克服了人工误差。

除此之外, 还有几种检测方法, 如自身红细胞凝集法、荧光抗体法等, 这些方法也都基于抗原抗体特异性反应的原理^[2]。

2 D-二聚体与血栓

D-二聚体主要反映血液纤溶功能, 机体一旦有血栓形成及

[△] 通信作者, E-mail: 18622165200@163. com.

继发性纤溶,就会出现 D-二聚体升高的现象。当机体内凝血及纤溶两大系统功能异常,二者之间的平衡被打破时,容易有血栓形成。多项研究显示,此现象常见于肿瘤患者。有文献报道,D-二聚体水平升高的患者更易形成静脉血栓栓塞。静脉血栓患者与非静脉血栓患者相比,血浆 D-二聚体及可溶性纤维蛋白水平明显升高,ROC 曲线分析显示,D-二聚体及可溶性纤维蛋白水平对于诊断血栓形成有价值^[3]。

3 D-二聚体与肿瘤

3.1 D-二聚体与肺癌 多项研究表明,肺癌患者合并严重的凝血功能异常,血液处于高凝状态。D-二聚体作为凝血指标之一,其水平及动态变化与肺部肿瘤的良恶性鉴别、早期诊断、临床分期、转移与否、化疗及预后情况有一定关系。随着肺部疾病的严重程度升高,D-二聚体水平也显示出升高趋势,例如,肺部良性病变、早期肺癌及晚期肺癌三者相比较,患者血浆 D-二聚体水平依次升高。有学者研究 66 例肺癌患者及 15 例肺部良性病变患者的凝血指标^[4],结果也证实了上述观点;其次,还发现组织学类型不同的肺癌患者血浆 D-二聚体水平也有所差异,即小细胞癌患者较鳞癌和肺腺癌患者 D-二聚体水平更高。最后,根据患者病情分期、转移与否将患者检测数据分类进行统计学分析,发现有远处转移的患者 D-二聚体水平更高,且肿瘤未转移患者中各期患者 D-二聚体水平也有差异,Ⅲ~Ⅳ期较Ⅰ~Ⅱ期高^[5-6]。可见 D-二聚体水平在肿瘤的病理学分型、分期以及转移方面有临床意义。邓淑萍等^[7]通过检测 223 例肺癌初治患者血浆 D-二聚体水平并进行统计学分析,发现 D-二聚体水平与肿瘤分期、转移间有与上述结论一致的相关性,并且肿瘤负荷越大,D-二聚体水平越高,而化疗疗效越好,D-二聚体水平越低。但在研究 D-二聚体与病理学分型相关性时却发现,腺癌患者 D-二聚体数值升高幅度要高于鳞癌和小细胞癌患者,这与上述结果不一致。在预后方面,有研究对 47 例存活时间不同的晚期肺癌患者进行 5 项凝血指标检测,发现存活时间短的患者较存活时间长的患者体内 D-二聚体水平明显升高^[8],提示 D-二聚体在晚期肺癌患者预后判断方面有重要价值。

3.2 D-二聚体与消化道肿瘤 消化系统肿瘤是临床上较常见的疾病,除了可以用影像学和病理学方法来诊断疾病以外,还可以采用一些血清学检查来进行辅助诊断。消化道恶性肿瘤,包括胃癌、肝癌、食管癌、胰腺癌、结直肠癌及大肠癌均出现血浆 D-二聚体水平升高的现象。有资料显示,不同消化道恶性肿瘤 D-二聚体水平也有差异,肝癌和胃癌水平相对较高^[9]。陈舒颖等^[10]发现,肝癌患者随着肝功能损伤越发严重,血浆 D-二聚体水平和抗凝血酶活性也逐渐升高。与肺癌相同,淋巴结转移及远处转移患者较健康人群 D-二聚体水平更高^[11],且 D-二聚体水平与肿瘤的良恶性及恶性程度呈正相关^[12],可见 D-二聚体可以应用于肝癌病情判断及预后评估。同时对于肝硬化患者来说,尤其伴有并发症时,其血浆 D-二聚体水平持续升高,故可以通过检测 D-二聚体水平变化来辅助判断肝功能受损情况^[13]。D-二聚体水平与胃癌原发肿瘤的浸润深度、转移情况、肿瘤大小等临床特征相关,可以作为胃癌预后标记物之一^[14]。对于恶性程度较高的胰腺癌,除了使用癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)等肿瘤标志物辅助诊断以外,有研究显示,D-二聚体也可以作为其辅助定性及预后判断指标^[15]。结肠癌近几年发病率有所升高,有资料显示,D-二聚体与结肠癌有着密切联系。王磊^[16]、刘焰^[17]通过对结肠癌患者组与健康人群组的 D-二聚体水平进行多方面比较,发现结肠

癌患者有更高的 D-二聚体阳性率,且水平随癌症分期、转移、恶化情况的加重而升高,若病情得到有效治疗并稳定时,D-二聚体水平会有所下降,故 D-二聚体水平有利于结肠癌患者的病情判断及预后评估。施磊等^[18]对 127 例直肠癌患者进行术前及术后 D-二聚体水平研究,发现术后缓解组血浆 D-二聚体水平低于术前,而转移组则高于术前,说明 D-二聚体与直肠癌患者预后有一定关系。张润起等^[19]研究食管癌术后发生肺栓塞与否与 D-二聚体水平的关系,发现肺栓塞组术后血浆 D-二聚体水平高于对照组,且肺栓塞组呈持续性升高趋势,提示动态监测 D-二聚体水平有助于肺栓塞的诊断,有助于临床医生及时发现并给予治疗,以免危及生命。

3.3 D-二聚体与妇科肿瘤 有文献报道,妇科恶性肿瘤,包括卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌等 D-二聚体水平均有显著升高^[20]。肿瘤标志物已广泛应用于妇科肿瘤的诊断筛查中,但有文献显示,将肿瘤标志物与 D-二聚体联合检测,更有利于提高卵巢癌诊断的灵敏度、特异度及准确度^[21]。随着卵巢癌患者病情的加重,血浆 D-二聚体水平及检测阳性率也有所升高,且与肿瘤临床分期有一定的正相关关系。D-二聚体水平越高,越容易发生弥散性血管内凝血(DIC),提示 D-二聚体水平对肿瘤的良恶性诊断有价值,且动态变化与肿瘤的发展、预后有密切关系^[22-23]。研究 D-二聚体水平变化与乳腺癌的关系发现,D-二聚体水平在乳腺癌不同 TNM 分期中差异有统计学意义($P<0.05$),提示 D-二聚体水平与肿瘤的侵袭性、增殖、转移有关系,有助于预后判断^[24-25]。也有文献报道,D-二聚体检测有助于宫颈癌的良恶性鉴别及分期诊断,联合肿瘤标志物及影像学检查可以进行预后评估^[26]。

3.4 D-二聚体与其他恶性肿瘤 有报道显示,D-二聚体水平与前列腺癌的临床分期、转移情况有关,与前列腺特异性抗原(PSA)联合应用有助于患者预后评估^[27]。冯谦等^[28]研究 D-二聚体水平与急性早幼粒白血病的发现,所有患者 D-二聚体水平显著升高,且与出血倾向呈正相关。景娟等^[29]通过检测口腔颌面部肿瘤患者术前、术后化疗后与健康对照组 D-二聚体水平并进行比较分析,发现良性肿瘤组、恶性肿瘤组 D-二聚体水平均高于健康对照组,且恶性肿瘤组更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。恶性肿瘤组术后化疗后 D-二聚体水平较恶性肿瘤组有所降低,但仍高于正常值,且术后 D-二聚体水平越接近正常值的患者预后越好。提示 D-二聚体对于口腔颌面部肿瘤的发展、预后有积极的临床意义。

4 肿瘤患者 D-二聚体升高机制

肿瘤患者血液常处于高凝状态,造成这种状态的原因有很多方面,肿瘤细胞可以通过直接浸润血管,产生少量凝血酶,分泌血管通透因子,诱导巨噬细胞淋巴细胞产生细胞因子等破坏血管内皮细胞,使血小板黏附、聚集、激活,且活化的血小板会表达 P-选择素,P-选择素反作用于血小板促使其产生组织因子(TF),TF 与 FXⅡa 结合形成复合物,激活凝血过程,使血液高凝,继而激活继发性纤溶系统,加之血管内皮损伤会造成促凝物质增多,抗凝物质减少,这些都导致最终 D-二聚体水平的升高。除此之外,血液高凝状态也有助于肿瘤细胞的增殖与转移。例如,血小板激活后可以分泌多种因子,如血管内皮生长因子(VEGF)、血小板源性生长因子(PDGF)等来促进血管新生,同时肿瘤细胞具有诱导血小板聚集的功能,可以将血小板聚集到其自身周围,有利于肿瘤细胞黏附于血管,形成转移灶。随着聚集到肿瘤细胞周围的血小板逐渐增多,肿瘤细胞之间、细胞与基质黏附能力下降,脱离原部位进入血液循环随之传

播。不仅是血小板有这些功能,其他凝血相关因子如 P-选择素、血管性血友病因子(vWF)、TF 等的表达也有助于肿瘤细胞的增殖转移^[30-33]。

5 小 结

肿瘤细胞可以通过多种途径直接或间接参与并促进机体凝血,使患者血液处于一种易栓状态,血栓一旦形成,不仅对人体健康造成威胁,并且有利于肿瘤细胞避开机体免疫系统的攻击,在这种恶性循环下,肿瘤细胞不断扩散,使病情恶化,此时机体出现异常的凝血及纤溶变化,加上肿瘤的生长、血管再生及转移都伴随着凝血纤溶系统的激活,这些变化都可以通过 D-二聚体水平体现出来。恶性肿瘤患者常伴有 DIC、肺栓塞、血栓症等,直接影响患者预后的并发症,这类情况的出现也会伴随着 D-二聚体水平的升高。因此 D-二聚体的水平及动态变化可以很好地反映机体血凝状态,可以作为一项很好的辅助指标帮助临床医生及时了解患者病情变化,并进行合理的抗凝抗栓治疗。不仅在肿瘤的诊断治疗方面,D-二聚体也可以广泛应用于其他与血栓形成有关的疾病中。

参考文献

- [1] 曾白华,吕连华,刘利华. D-二聚体的检测方法及其临床应用进展[J]. 现代医学,2013,41(3):216-219.
- [2] 陈化禹. D 二聚体及其测定方法讨论[J]. 实用医技杂志,2007,14(12):1567-1568.
- [3] Lee YK, Choi YH, Ha YC, et al. Does venous thromboembolism affect rehabilitation after hip fracture surgery [J]. Yonsei Med J, 2013, 54(4):1015-1019.
- [4] 黄立堂. 晚期肺癌患者 D-二聚体水平及其临床意义[J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(12):33-34.
- [5] 赵可煜,郑颖娟,刘福莲,等. 肺癌患者血浆 D-二聚体水平与临床分期的关系研究[J]. 河南医学研究,2016,25(7):1192-1193.
- [6] 罗玉豪,洪超群,杜毓,等. 血小板计数及血浆 D-二聚体水平与肺癌相关性研究[J]. 转化医学杂志,2015,4(6):354-356.
- [7] 邓淑萍,靳建军,田蕊,等. 肺癌患者血浆 D-二聚体、纤维蛋白原水平分析[J]. 国际呼吸杂志,2014,34(12):922-925.
- [8] 刘丽,张宗城. 晚期肺癌患者出凝血指标与存活时间的关系分析[J]. 血栓与止血学,2014,20(4):171-172.
- [9] 王强,张熔熔,于志琴,等. 恶性肿瘤患者血浆 D-二聚体检测的临床意义[J]. 中国实用医药,2014,9(27):88-90.
- [10] 陈舒颖,闵玲,廖明,等. 肝癌患者测定 D-二聚体定量及抗凝血酶Ⅲ活性的临床应用研究[J]. 中国实用医药,2016,11(27):39-40.
- [11] 曹军丽,王欣,董立新,等. 胃肠道恶性肿瘤患者血浆 D-二聚体和脂蛋白浓度变化及临床意义[J]. 中国综合临床,2014,30(5):517-521.
- [12] 李世龙,张宝,周秀艳,等. D-二聚体和纤维蛋白原降解产物联合检测对肝脏肿瘤的临床意义[J]. 中国药业,2014,23(16):36-37.
- [13] 樊和斌,陈彩云,杨东亮,等. D-二聚体在肝硬化、肝癌患者中的临床价值[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2016,25(8):889-891.
- [14] 蔡军,尹杰,张军,等. 胃癌患者血浆 D-二聚体检测的临床意义[J]. 临川和实验医学杂志,2014,13(11):894-896.
- [15] 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.
- [16] 王磊. D-二聚体测定在结肠癌治疗中的临床价值分析[J]. 深圳中西医结合杂志,2015,25(18):14-16.
- [17] 刘焰. D 二聚体测定在结肠癌中的临床意义[J]. 中外医疗,2014,34(9):184-185.
- [18] 施磊,李海,杨银学. 联合检测直肠癌患者 D-二聚体、CEA 和 CA199 的临床意义[J]. 宁夏医科大学学报,2016,38(9):1028-1030.
- [19] 张润起,王鹏. 食管癌时肺动脉栓塞的预测研究[J]. 泰山医学院学报,2014,35(2):93-95.
- [20] 李达,何静. 妇科恶性肿瘤患者凝血功能及 D-二聚体水平变化及意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(6):596.
- [21] 张立胜. CA125 与 D-二聚体联合检测在卵巢癌诊断中的应用效果研究[J]. 健康之路,2016,15(6):259.
- [22] 时慧. 卵巢癌患者 D-二聚体、CA125 及 CA199 联合检测的临床意义[J]. 实验与检验医学,2016,34(6):783-785.
- [23] 章玉玲,黄迎峰. CA125、HE4、血浆 D-二聚体联合检测在卵巢癌早期诊断中的价值研究[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(3):347-348.
- [24] 吴杰,徐笑红,包叶江,等. 乳腺癌患者血浆 D-二聚体水平的变化及其与临床病理的关系[J]. 浙江医学,2013,35(14):1336-1338.
- [25] 李玲,王丽丽,王胜江,等. 乳腺癌患者血浆 D-二聚体水平与预后关系的讨论[J]. 山东大学学报,2014,52(9):77-80.
- [26] 李琳,李佩玲. 宫颈癌患者血小板计数、纤维蛋白原、D-二聚体检测的临床意义[J]. 中国医师进修杂志,2013,36(15):12-14.
- [27] 骆华春,林贵山,傅志超,等. 前列腺癌患者血浆 D-二聚体水平及其临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志,2013,18(11):1019-1021.
- [28] 冯谦,张成吉. 20 例急性早幼粒白血病血浆 D-二聚体水平检测[J]. 中国医学,2004,17(2):159.
- [29] 景娟,牛洁,陈鑫,等. 口腔颌面部肿瘤患者血浆 FBG、D-二聚体和 FDP 的检测及其意义[J]. 现代检验医学杂志,2013,28(4):76-78.
- [30] 江素华,冯莹,周旭红,等. 恶性实体瘤对机体凝血-纤溶功能的影响及其机制探讨[J]. 现代肿瘤医学,2009,17(10):1973-1975.
- [31] 辛士珍,王燕. 恶性肿瘤与高凝状态[J]. 四川解剖学杂志,2014,22(3):37-40.
- [32] 王健,廖珩,付伟. 化疗对晚期肺癌患者凝血、纤溶、血小板及肿瘤标志物研究[J]. 中国生化药物杂志,2015,7(35):116-118.
- [33] 王翔,张雨洁. 恶性肿瘤患者凝血功能异常的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2016,24(8):1325-1328.