

论著·临床研究

术前 CEA、D-二聚体、纤维蛋白原与结直肠癌临床病理特点、分期及预后相关性研究

王 静,袁玉军[△]

(公安县人民医院检验科,湖北荆州 434300)

摘要:目的 分析术前癌胚抗原(CEA)、D-二聚体、纤维蛋白原(FIB)与结直肠癌临床病理特点、分期及预后相关性,探讨 CEA、D-二聚体和 FIB 术前检测在结直肠癌诊疗中的应用价值。方法 收集 2009 年 7 月至 2011 年 7 月该院收治结直肠癌患者 158 例病理资料,术前检测血浆 CEA、D-二聚体和 FIB 水平,随访并观察所有患者 5 年生存率,分析血浆 CEA、D-二聚体和 FIB 水平与结直肠癌临床病理特点、TNM 分期及预后关系。结果 术前 158 例患者血浆 CEA、D-二聚体和 FIB 水平分别为 (4.41 ± 0.84) ng/mL、 (0.48 ± 0.13) mg/L 和 (3.72 ± 0.73) g/L。术前血浆 CEA、D-二聚体和 FIB 水平与肿瘤大小、淋巴结转移相关($P < 0.05$),与性别、年龄、肿瘤部位、分化程度无关($P > 0.05$);术前血浆 CEA、D-二聚体和 FIB 水平均与结直肠癌 TNM 分期相关($P < 0.05$),经相关性分析,术前血浆 CEA、D-二聚体和 FIB 水平与 TNM 分期呈正相关($r = 0.67, r = 0.81, r = 0.64, P < 0.05$);经单因素分析,术前血浆 CEA、D-二聚体和 FIB 水平均是影响术后 5 年生存率的危险因素($P < 0.05$),经多因素分析,术前血浆 CEA、D-二聚体和 FIB 水平是影响术后 5 年生存率的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 术前血浆 CEA、D-二聚体和 FIB 水平和结直肠癌临床病理特点及分期相关,高水平 CEA、D-二聚体和 FIB 患者 5 年生存率较低,是影响预后的独立危险因素。

关键词:癌胚抗原; D-二聚体; 纤维蛋白原; 结直肠癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.06.013

中图法分类号:R735.34

文章编号:1673-4130(2019)06-0690-04

文献标识码:A

Study on the correlation between preoperative CEA, D-dimer, fibrinogen and clinicopathological features, stage and prognosis of colorectal cancer

WANG Jing, YUAN Yujun[△]

(Department of Clinical Laboratory, Gong'an County People's Hospital, Jingzhou, Hubei 434300, China)

Abstract: **Objective** To analyze the correlation between preoperative carcinoembryonic antigen (CEA), D-dimer, fibrinogen (FIB) and the clinicopathological features, stage and prognosis of colorectal cancer (CRC), and evaluate the application value of CEA, D-dimer and FIB in the diagnosis and treatment of CRC. **Methods** The pathological files of 158 patients with CRC treated in a hospital from July 2009 to July 2011 were collected. The levels of plasma CEA, D-dimer and FIB were detected before operation. All patients were followed up for a period of 5 years. The relationships between plasma CEA, D-dimer and FIB levels and clinicopathological features, TNM stage and prognosis of CRC were analyzed. **Results** Before operation, the levels of plasma CEA, D-dimer and FIB were (4.41 ± 0.84) ng/mL, (0.48 ± 0.13) mg/L and (3.72 ± 0.73) g/L, respectively. The preoperative plasma CEA, D-dimer and FIB level were related to tumor size and lymph node metastasis ($P < 0.05$), and have nothing to do with gender, age, tumor site, degree of differentiation ($P > 0.05$), preoperative levels of plasma CEA, D-dimer and FIB were related to TNM stage of CRC ($P < 0.05$). By correlation analysis, the preoperative levels of CEA, D-dimer and FIB in the plasma were positively correlated with the stage of TNM ($r = 0.67, r = 0.81, r = 0.64, P < 0.05$). Univariate analysis showed that preoperative plasma CEA, D-dimer and FIB were the risk factors for postoperative 5-year survival rate ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that preoperative levels of CEA, D-dimer and FIB in the plasma were independent risk factors for the 5-year survival rate ($P < 0.05$). **Conclusion** Preoperative plasma CEA, D-dimer and FIB levels are correlated with the clinicopathological features and stage of CRC. The 5-year survival rate of patients with high levels of CEA, D-dimer and FIB is low, and plasma CEA, D-dimer and FIB are the independent risk fac-

作者简介:王静,女,副主任技师,主要从事血液研究。 [△] 通信作者, E-mail: yuanyujunw@sina.com。

本文引用格式:王静,袁玉军. 术前 CEA、D-二聚体、纤维蛋白原与结直肠癌临床病理特点、分期及预后相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(6): 690-693.

tors influencing the prognosis.

Key words:carcinoembryonic antigen; D-dimer; fibrinogen; colorectal cancer

结直肠癌是常见消化系统恶性肿瘤之一,我国结直肠癌发病率和病死率在恶性肿瘤中分别排名第 3 和第 5 名^[1-2]。随生活方式与饮食结构的改变,结直肠癌发病率和病死率不断升高,发病特征也出现一定变化,严重影响患者生活质量^[3]。癌胚抗原(CEA)是结直肠癌诊疗常用肿瘤标志物,其水平高低对结直肠癌术前诊断、治疗及预后具有临床指导意义^[4]。D-二聚体和纤维蛋白原(FIB)是常见凝血指标,参与凝血级联反应,有研究表明,凝血指标异常与肿瘤发生密切相关^[5]。本研究旨在分析术前 CEA、D-二聚体和 FIB 与结直肠癌临床病理特点、分期及预后相关性,探讨 CEA、D-二聚体和 FIB 术前检测在结直肠癌诊疗中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 7 月至 2011 年 7 月本院收治结直肠癌患者 158 例病理资料,纳入标准:(1)经肠镜和病理学检查诊断为结直肠癌;(2)均经手术治疗;(3)无免疫系统性疾病;(4)近期无感染或炎症反应。排除标准:(1)新辅助放化疗者;(2)伴有其他系统恶性肿瘤者;(3)近期有抗凝或促凝类药物使用史者;(4)严重心血管、肝脏功能异常者。纳入研究的 158 例患者中,男 81 例,女 77 例,年龄 23~84 岁,平均(55.47±11.62)岁,结肠癌 96 例,直肠癌 62 例,有吸烟史者 90 例,消化道出血史者 134 例,大便习惯改变史者 122 例。患者均知情同意。

1.2 方法 于术前 1 天采集所有患者空腹静脉血,枸橼酸钠抗凝剂处理,3 000 r/min 离心 10 min,取血浆。采用电化学发光分析仪(瑞士,Roche E-170)和配套试剂检测血浆 CEA 水平,采用自动血凝仪(日本,Sysmex CA-700)和配套试剂检测血浆 D-二聚体

和 FIB 水平,CEA 正常范围为 0~5 ng/mL,D-二聚体正常范围为 0~0.5 mg/L,FIB 正常范围为 2~4 g/L,当检测结果高于正常值上限时,认为其水平升高。收集性别、年龄、肿瘤位置、大小、分化程度、分期等数据信息,结直肠癌 TNM 分期参照国际抗癌联盟(UICC)标准^[6]。采用电话或复查方式进行术后 5 年的随访,统计患者术后 5 年内生存情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件分析数据,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间对比行 t 值检验,多组间比较采用 F 检验,多组间两两比较采用 LSD 检验,计数资料用百分率(%)表示,组间对比行 χ^2 检验,相关性分析采用直线相关分析,多因素分析采用 Cox Regression 风险比例模型分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前 CEA、D-二聚体和 FIB 水平与结直肠癌临床病理特点关系 术前 158 例患者血浆 CEA、D-二聚体和 FIB 水平分别是(4.41±0.84)g/mL、(0.48±0.13)mg/L 和(3.72±0.73)g/L。术前血浆 CEA、D-二聚体和 FIB 水平与肿瘤大小、淋巴结转移相关($P<0.05$),与年龄、性别、肿瘤部位、分化程度不相关($P>0.05$)。见表 1。

2.2 术前 CEA、D-二聚体和 FIB 水平与结直肠癌分期相关性 术前血浆 CEA、D-二聚体和 FIB 水平均与结直肠癌 TNM 分期相关,分期越晚血浆 CEA、D-二聚体和 FIB 水平越高,见表 2。经相关性分析,CEA 水平与结直肠癌分期呈正相关($r=0.67,P<0.05$),D-二聚体水平均结直肠癌分期呈正相关($r=0.81,P<0.05$),FIB 水平结直肠癌分期呈正相关($r=0.64,P<0.05$)。

表 1 术前 CEA、D-二聚体和 FIB 与结直肠癌临床病理特点关系($\bar{x}\pm s$)

因素	<i>n</i>	CEA(ng/mL)	<i>t</i> ₁	<i>P</i> ₁	D-二聚体(mg/L)	<i>t</i> ₂	<i>P</i> ₂	FIB(g/L)	<i>t</i> ₃	<i>P</i> ₃
性别										
男	81	4.39±0.93	0.13	0.89	0.52±0.13	0.90	0.37	3.67±0.68	0.19	0.85
女	77	4.37±0.91			0.54±0.15			3.69±0.67		
年龄										
<60 岁	84	4.38±0.92	0.20	0.84	0.53±0.14	0.42	0.67	3.71±0.68	0.09	0.93
≥60 岁	74	4.41±0.95			0.54±0.16			3.70±0.71		
肿瘤部位										
结肠	96	4.45±0.94	0.19	0.85	0.47±0.14	1.61	0.11	3.78±0.82	1.30	0.19
直肠	62	4.48±0.98			0.51±0.17			3.62±0.65		
肿瘤大小										
<5 cm	77	3.89±0.87	8.85	0.00	0.47±0.15	9.34	0.00	3.48±0.57	3.90	0.00
≥5 cm	81	5.26±1.15			0.76±0.23			3.86±0.65		

续表 1 术前 CEA、D-二聚体和 FIB 与结直肠癌临床病理特点关系(±s)

因素	<i>n</i>	CEA(ng/mL)	<i>t</i> ₁	<i>P</i> ₁	D-二聚体(mg/L)	<i>t</i> ₂	<i>P</i> ₂	FIB(g/L)	<i>t</i> ₃	<i>P</i> ₃
分化程度										
高、中分化	123	4.46±1.06	0.10	0.92	0.45±0.22	1.79	0.07	3.70±0.62	1.10	0.27
低分化	35	4.44±1.03			0.38±0.13			3.83±0.61		
淋巴结转移										
阴性	108	4.19±0.92	1.79	0.05	0.46±0.17	6.50	0.00	3.41±0.73	3.00	0.00
阳性	50	4.51±0.99			0.66±0.20			3.80±0.82		

表 2 术前 CEA、D-二聚体和 FIB 与结直肠癌分期相关性

TNM 分期	<i>n</i>	CEA(ng/mL)	D-二聚体(mg/L)	FIB(g/L)
I 期	28	3.86±0.94*#	0.23±0.09*#	3.26±0.65*#
II 期	81	4.39±1.07	0.55±0.21△	3.73±0.61
III 期	49	4.58±1.10	0.67±0.22	3.88±0.62

注：* *P*＜0.05，与 II 期比较；# *P*＜0.05，III 期比较；△ *P*＜0.05，与 III 期比较

表 3 术前 CEA、D-二聚体和 FIB 与结直肠癌生存率关系

指标	<i>n</i>	5 年生存率[<i>n</i> (%)]	χ ²	<i>P</i>
CEA				
<5 ng/mL	92	73(79.35)	6.63	<0.05
≥5 ng/mL	66	40(60.61)		
D-二聚体				
<0.5 mg/L	83	65(78.31)	7.86	<0.05
≥0.5 mg/L	75	40(53.33)		
FIB				
<4 g/L	98	72(73.47)	5.69	<0.05
≥4 g/L	60	33(55.00)		

表 4 结直肠癌生存率危险因素分析

指标	HR	95%CI	<i>P</i>
性别	0.445	0.304~0.652	0.763
年龄	1.238	0.832~1.743	0.247
肿瘤部位	1.048	1.003~1.271	0.176
肿瘤大小	1.902	1.745~2.028	0.017
分化程度	1.525	1.087~3.562	0.259
淋巴结转移	2.146	1.983~2.658	0.008
TNM 分期	3.580	3.025~7.281	0.000
CEA	1.604	1.325~2.337	0.016
D-二聚体	1.874	0.121~7.685	0.012
FIB	1.579	1.436~1.982	0.028

2.3 术前 CEA、D-二聚体和 FIB 水平与结直肠癌生存率相关性 158 例患者总的 5 年生存率为 65.19% (103 例)。术前血浆 CEA<5 ng/mL、D-二聚体<

0.5 mg/L 和 FIB<4 g/L 的 5 年生存率均显著较高，且是影响术后 5 年生存率的危险因素，见表 3。经多因素分析，术前血浆 CEA、D-二聚体和 FIB 水平是影响术后 5 年生存率的独立危险因素，见表 4。

3 讨 论

术前肿瘤分期评估是决策结直肠癌治疗方案及判断预后的重要指标，但根据患者手术病理所见进行临床分期，存在人为主观因素，可能对临床分期结果准确性造成影响，所以结合多项指标综合分析，利于客观评估分期情况，为患者制定更为合适的治疗方案^[7]。

CEA 是恶性肿瘤最常用的检测指标，有研究报道 CEA 与结直肠癌临床病理特点、分期及预后相关，具有较高临床指导意义，但 CEA 水平在胃癌、肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤中均会明显升高^[8-10]，单独用于诊断结直肠癌，特异度和灵敏度不强。由于恶性肿瘤患者凝血纤溶系统存在异常，D-二聚体和 FIB 水平显著升高，机体处于高凝状态^[11-12]，所以本研究综合 CEA、D-二聚体和 FIB 指标判断结直肠癌患者病情程度及预后。

本研究收集 158 例结直肠癌患者病历资料进行分析，结果显示，术前血浆 CEA、D-二聚体、FIB 水平与肿瘤大小、淋巴结转移相关，而与性别、年龄、肿瘤部位、分化程度无关。以上提示，CEA、D-二聚体和 FIB 水平升高的结直肠癌患者肿瘤较大且存在淋巴结转移，采用根治性手术治疗可能性较小。本研究结果显示，术前血浆 CEA、D-二聚体、FIB 水平与结直肠癌临床分期有关，CEA、D-二聚体、FIB 水平较高者临床 TNM 分期较晚，与临床分期呈正相关。以上提示，血浆 CEA、D-二聚体、FIB 水平升高共同参与肿瘤发生发展过程，术前血浆 CEA、D-二聚体、FIB 水平对于结直肠癌术前分期诊断有一定指导作用，与既往研究结果一致^[13-14]。尹江燕等^[7]研究表明，T 分期中除了 T1 和 T2 期组间 CEA 阳性率比较差异无统计学意义 (*P*>0.05)，其他各组间比较差异均有统计学意义 (*P*<0.05)，说明 CEA 水平与肿瘤浸润深度呈正相关 (T1 期和 T2 期除外)，N 分期和 M 分期中，各组间

CEA 阳性率比较差异均有统计学意义($P<0.05$),说明 CEA 水平高低与结直肠癌淋巴结转移及远处转移呈正相关,且参照美国癌症联合委员会(AJCC)标准的临床分期中,Ⅲ期和Ⅳ期患者 CEA 阳性率明显高于Ⅰ期和Ⅱ期患者,与本文结果相仿。王俊锋等^[14]研究表明,血浆 FIB 水平与肿瘤临床分期相关,与 T 分期无关,血浆 D-二聚体水平与肿瘤临床分期相关,同时与 T 分期相关。另外,本研究随访结果显示,术前血浆 CEA 水平 ≥ 5 ng/mL、D-二聚体水平 ≥ 0.5 mg/L 及 FIB 水平 ≥ 4 g/L 的结直肠癌患者 5 年生存率均较低,单因素分析显示术前血浆 CEA、D-二聚体和 FIB 高水平均为结直肠癌患者预后的危险因素,多因素分析显示术前血浆 CEA、D-二聚体和 FIB 高水平均为结直肠癌患者预后的独立危险因素,与国内外研究结果一致^[15-16]。

4 结 论

术前血浆 CEA、D-二聚体和 FIB 水平作为客观指标虽不能确诊结直肠癌,但三者皆与肿瘤大小、淋巴结转移、临床分期相关,有助于结直肠癌术前评估和治疗方案的确定,且可作为预后评估参考指标。

参考文献

[1] 刘芳腾,欧阳喜,张官平,等.循环核酸在结直肠癌中的应用及研究现状[J].广东医学,2016,37(11):1734-1738.

[2] 丁培霖,唐武,施展,等.青年人结直肠癌临床病理特征及外科治疗[J].医学临床研究,2012,29(7):1254-1256.

[3] 吴晓尉,汪芳裕. COX-2 与结直肠癌关系的研究进展[J].解放军医药杂志,2013,25(12):102-106.

[4] 杨泽安. CEA, CA125 及 CA153 在乳腺癌中的检测价值[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2016,13(3):83-85.

[5] 余佩芝,秦建川,郑志龙. 恶性肿瘤患者凝血指标检测的临床价值[J]. 血栓与止血学,2016,22(2):165-167.

[6] 姚云峰. 结直肠癌的 TNM 分期[J]. 中国继续医学教育,

2011,3(9):8-10.

[7] 尹江燕,陈道荣. CEA 和 CA19-9 阳性与结直肠癌临床病理分期相关性研究[J]. 重庆医学,2014,43(14):1710-1712.

[8] 郭佳. 血清 IL-6、CRP、CA19-9 和 CEA 在胃癌患者中的检测意义[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2016,13(5):63-66.

[9] 金鑫. 联合检测血清标志物 CYFRA21-1、NSE、CEA 对肺癌的鉴别诊断意义[J]. 中国临床研究,2011,24(6):521-522.

[10] 李楠,毛夕保,丁晨旻,等. 18F-FDG SPECT/CT 显像联合 CA15-3、CA125 和 CEA 诊断乳腺癌术后复发和(或)转移[J]. 现代肿瘤医学,2015,20(23):3477-3481.

[11] 朱莉,张静琼. 恶性肿瘤患者凝血和纤溶指标的临床分析以及相关护理对策[J]. 血栓与止血学,2016,22(5):588-589.

[12] 赵如森,孙明,王永涛,等. 凝血状态对肺癌的诊断及化疗效果的评估价值[J]. 实用癌症杂志,2016,20(11):1910-1911.

[13] 刘亚岚,刘俊骥,颜赞芳,等. 4 种血清肿瘤标志物水平对结直肠癌术前分期的意义[J]. 医学临床研究,2015,32(12):2337-2343.

[14] 王俊锋,郭志,唐亮,等. 术前纤维蛋白原及 D-二聚体与结直肠癌预后的关系[J]. 中华医学杂志,2013,93(12):906-909.

[15] PICHLER M, HUTTERER G C, STOJAKOVIC T, et al. High plasma fibrinogen level represents an independent negative prognostic factor regarding cancer-specific, metastasis-free, as well as overall survival in a European cohort of non-metastatic renal cell carcinoma patients [J]. Br J Cancer, 2013, 109(5):1123-1129.

[16] 张礼. 术前癌胚抗原与纤维蛋白原的检测在结直肠癌中的临床价值[D]. 泸州:西南医科大学,2016.

(收稿日期:2018-08-24 修回日期:2018-11-18)

(上接第 689 页)

儿科杂志》编辑委员会. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议[J]. 中华儿科杂志,2013,51(5):382-384.

[10] 侯明. 原发免疫性血小板减少症的现状与展望[J]. 中华血液学杂志,2012,33(9):697-698.

[11] 孙媛媛,谢军,鲍扬漪,等. 老年原发免疫性血小板减少症患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群的临床研究[J]. 安徽医学,2015,36(6):688-690.

[12] 苏文芳,陈梅英,郑振光. T 淋巴细胞亚群、NK 细胞及 B 细胞在急性原发免疫性血小板减少症患儿外周血中的表

达[J]. 海南医学,2016,27(22):3656-3657.

[13] 彭征,吕晓兰,欧超伟. 免疫性血小板减少症患者 3 项指标联合检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(2):274-275.

[14] 张雪,陈振萍,巩文玉. 血小板相关抗体及淋巴细胞亚群检测在儿童原发免疫性血小板减少症早期治疗效果评估中的作用[J]. 检验医学与临床,2015,12(20):2981-2983.

(收稿日期:2018-10-02 修回日期:2018-12-16)