

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.13.029

术前血浆 D-二聚体水平及血小板计数与局部晚期食管鳞癌临床病理特征的关系*

符永丰¹ 林吉兴² 贾伟³ 满元元^{1Δ} 袁维秀¹

(1 解放军总医院海南分院麻醉手术中心 海南 三亚 572000; 2 解放军总医院海南分院胸外科 海南 三亚 572000;

3 安徽医科大学附属省立医院肿瘤科 安徽 合肥 230032)

摘要 目的:探讨术前 D-二聚体(D-dimer)和血小板(PLT)计数与局部晚期食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)临床病理特征的相关性及预后价值。**方法:**测定 99 例局部晚期 ESCC 患者(食管癌组)及 30 例健康体检者(对照组)血浆 D-dimer 和 PLT 水平并进行比较,并分析其与 ESCC 临床病理因素之间关系及预后价值。**结果:**食管癌组血浆 D-dimer、PLT 水平高于健康对照组($P<0.05$)。食管癌组 D-dimer 与淋巴结转移、TNM 分期有关,而 PLT 与 ESCC 临床病理特征无关。单因素分析提示 D-dimer、淋巴结转移、TNM 分期与无疾病进展时间(disease free survival, DFS)和总体生存时间(overall survival, OS)相关,而多因素分析仅提示 D-dimer 是局部晚期 ESCC 患者的独立危险预后因素。**结论:**D-dimer 增高与淋巴结转移和 TNM 分期有关, D-dimer 可作为评判局部晚期 ESCC 预后的独立指标,为 ESCC 个体化治疗提供参考价值。

关键词:D-二聚体;血小板;食管肿瘤;鳞状细胞癌;预后

中图分类号:R735.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)13-2512-05

Clinical Significance of Preoperative Plasma D-dimer and Platelet in Esophageal Squamous Cell Carcinoma*

FU Yong-feng¹, LIN Ji-xing², JIA Wei³, MAN Yuan-yuan^{1Δ}, YUAN Wei-xiu¹

(1 Department of anesthesia surgery center, Hainan branch of PLA General Hospital, Sanya, Hainan, 572000, China;

2 Department of Thoracic Surgery, Hainan branch of PLA General Hospital, Sanya, Hainan, 572000, China;

3 Department of Medical Oncology, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei, Anhui, 230032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation of D-dimer and platelet counts with the clinicopathological features of locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and its prognostic value. **Methods:** The plasma levels of D-dimer and PLT were measured in 99 patients with esophageal cancer (esophageal cancer group) and 30 healthy subjects (control group), and their relationship with clinical pathological factors and prognosis value were analyzed. **Results:** The levels of plasma D-dimer and PLT in esophageal cancer group were higher than those in healthy control group ($P<0.05$). And D-dimer was related to lymph node metastasis and TNM stage in esophageal cancer group. But the PLT was not related to clinicopathological features. Univariate analysis showed that D-dimer, lymph node metastasis and TNM stage was related to disease free survival (DFS) and overall survival (OS) time. Multivariate analysis revealed that only D-dimer was an independent risk factor of locally advanced ESCC patients. **Conclusions:** The increased D-dimer is associated with lymph node metastasis and TNM stage. The D-dimer can be used as an independent factor for the prognosis of locally advanced ESCC and may provide a certain value for its individualized therapy.

Key words: D-dimer; Platelet; Esophageal neoplasms; Squamous cell carcinoma; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R735.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)13-2512-05

前言

食管癌(esophageal carcinoma)是人类常见的恶性肿瘤,占食管肿瘤的 90%以上,在恶性肿瘤死亡率中仅次于胃癌。据统计全世界每年大约有 20 万人死于食管癌,是对人民的生命和健康危害极大的最常见的恶性肿瘤之一^[1,2]。食管癌主要为鳞癌

和腺癌两种病理类型,而在中国以食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)为主^[3,4]。食管癌具有高侵袭和预后差等特点,确诊时分期往往较晚,尽管手术、放化疗等综合治疗方法的应用,ESCC 的 5 年生存率徘徊在 10%-25%之间^[5,6]。血液凝固及纤溶系统的激活在肿瘤中较为常见,D-二聚体(D-dimer)和血小板(PLT)直接或间接参与凝血过程^[7,8]。本研究

* 基金项目:海南省社会发展基金项目(SF201429)

作者简介:符永丰(1986-),住院医师,研究方向:胸部麻醉临床与基础研究, E-mail: fuyongfeng301@163.com

Δ 通讯作者:满元元,主治医师, E-mail: 301Manyy@163.com

(收稿日期:2017-01-02 接受日期:2017-01-26)

旨在探讨局部晚期 ESCC 患者术前血浆 D-dimer 和 PLT 水平与临床病理特征的联系及预后价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本回顾性研究收集解放军总医院海南分院和安徽省立医院 2012 年 7 月 -2014 年 6 月收治的住院患者 99 例, 年龄 47-72 岁, 中位年龄 56 岁, 其中男性 55 例, 女性 44 例; 上段 14 例, 中段 46 例, 下段 39 例; I 期 12 例, II 期 38 例, III 期 49 例, 所有病例均由 2 位病理科高级职称双盲法确诊为鳞状细胞癌。食管癌分期标准采用美国肿瘤联合会制定的 TNM 分期标准(第 7 版)^[9,10], 所有病例临床资料齐全, 包括无疾病进展生存时间(disease free survival, DFS)和总体生存时间(overall survival, OS)。随访时间从随机化开始截止于死亡日期或最后期限(2016-5-10)。另用 30 名健康体检者作为对照组。所有患者采血前均未接受任何抗癌治疗。

1.2 方法

取清晨空腹静脉血 3-5 mL 置于枸橼酸钠抗凝液管中(1:9), 3500 rpm 离心后取血浆上机测定 D-dimer 和 PLT 值, 并记

录结果。血标本采用美国沃芬 ACL700 血凝仪测定。检测方法按试剂盒说明书进行, 采血后 2 h 内完成检测。测定前对所用仪器进行校准及质控。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析处理, 所有 $P < 0.05$ 表示统计学有差异。ESCC 患者与健康体检者 D-dimer 和 PLT 值以均数 $\pm$ 标准差表示, 两样本均数比较采用 t 检验, 将 ESCC 患者 D-dimer 和 PLT 值分为两组, 其高低水平与临床病理参数之间采用 χ^2 检验, 对生存资料采用 Kaplan-Meier 方法绘制生存曲线, 组间比较采用 Log-rank 检验。多因素生存分析采用 Cox 比例风险回归模型。

2 结果

2.1 ESCC 患者与健康对照组 D-dimer 和 PLT 的比较

99 例 ESCC 患者 D-dimer 值为 0.338 ± 0.640 mg/L, 健康对照组 D-dimer 值为 0.207 ± 0.171 mg/L, 两者差异有统计学意义($P < 0.05$, 表 1)。与 D-dimer 相似, PLT 在 ESCC 和健康人群两组之间差异有统计学意义($P < 0.05$, 表 1)。

表 1 食管癌组与对照组 D-dimer 和 PLT 的比较

Table 1 Comparison of D-dimer and PLT in esophageal cancer group and control group

Groups	Cases	PLT($\times 10^9$ g/L)	D-dimer(mg/L)
Cancer group	99	$298.283 \pm 111.405^*$	$0.338 \pm 0.640^*$
Control group	30	202.267 ± 40.806	0.207 ± 0.171

Note: *compared with control group, $P < 0.05$.

2.2 D-dimer 和 PLT 与临床病理特征之间关系

根据部分既往研究结果^[11], 取 D-dimer 均值 0.338 mg/L, PLT 300×10^9 /L 作为 ESCC 患者分为高低两组依据。统计结果

显示, D-dimer 增加与 ESCC 患者淋巴结转移和 TNM 分期有关, 与患者性别、年龄、肿瘤大小、分段、分化程度、血管侵犯等无关, 而 PLT 与临床病理特征均无关(表 2)。

表 2 D-dimer 和 PLT 与 ESCC 的临床病理特征关系

Table 2 Relationship between D-dimer, PLT and clinicopathological features of ESCC

Characteristics	cases	D-dimer			PLT		
		≤ 0.338 mg/L	≥ 0.338 mg/L	P	$\leq 300 \times 10^9$ /L	$\geq 300 \times 10^9$ /L	P
Gender		52	47		73	26	
Male	55	30	25		44	11	
Female	44	22	22	0.653	29	15	0.113
Age (years)							
<60	63	36	27		46	17	
≥ 60	36	16	20	0.224	27	9	0.829
Tumor length(cm)							
<4	72	35	37		52	20	
≥ 4	27	17	10	0.203	21	6	0.576
Tumor location							
Upper+Middle	60	31	29		42	18	
Low	39	21	18	0.832	31	8	0.295
Differentiation grade							
Well+moderate	56	26	30		39	17	
Poor	43	26	17	0.166	34	9	0.291

Venous invasion							
Yes	41	23	18		31	10	
No	58	29	29	0.550	42	16	0.722
Lymphatic metastasis							
Yes	42	20	32		37	15	
No	47	32	15	0.003	36	11	0.539
TNM Stage							
I+II	50	40	10		40	10	
III	49	12	37	0.000	33	16	0.153

2.3 ESCC 患者单因素和多因素生存分析

为了更好地理解 D-dimer 和 PLT 在 ESCC 患者中的预后价值,我们通过将 D-dimer 和 PLT 分为 2 组,通过 Kaplan-Meier 分析发现 :D-dimer 高水平组 ESCC 患者 DFS 明显短于 D-dimer 低表达组,差异有统计学意义($\chi^2=23.946, P<0.001$,图

1A)。D-dimer 高水平组 NSCLC 患者 OS 亦明显短于低水平组,差异有统计学意义($\chi^2=34.084, P<0.001$,图 1B)。而 PLT 水平增高组 ESCC 患者 OS 和 DFS 与 PLT 正常组相比,差异无统计学意义。Cox 回归进行多因素分析仅 D-dimer 是影响 ESCC 患者术后预后的独立危险因素(表 4)。

表 3 99 例 ESCC 患者生存时间的单因素分析
Table 3 Univariate analysis of survival time in 99 ESCC patients

Characteristics	DFS		OS	
	95%CI	P	95%CI	P
D-dimer(mg/L)				
≤ 0.338	20.405-26.458		31.436-39.036	
>0.338	10.834-15.396	0.000	17.531-22.531	0.000
PLT($\times 10^9$ g/L)				
≤ 300	16.789-21.908		26.096-32.468	
>300	12.450-20.039	0.172	19.101-28.976	0.117
Gender				
Male	15.282-20.653		23.914-30.541	
Female	15.678-22.546	0.641	24.354-33.358	0.417
Age				
<60	16.945-22.340		26.250-32.800	
≥ 60	13.062-19.965	0.221	20.526-29.697	0.169
Tumor length(cm)				
<4	15.629-25.120		24.990-36.936	
≥ 4	15.349-19.681	0.304	23.818-29.639	0.172
Tumor location				
Upper+Middle	14.567-19.600		22.960-29.009	
Low	16.861-24.099	0.096	26.093-36.112	0.071
Differentiation grade				
Well+moderate	14.936-20.685		22.818-30.360	
Poor	16.141-22.404	0.490	25.805-33.256	0.428
Venous invasion				
Yes	14.491-20.022		22.872-30.203	
No	16.773-22.680	0.199	26.131-34.320	0.287
Lymphatic metastasis				
Yes	18.172-24.396		20.972-26.999	
No	13.112-18.413	0.013	27.803-36.166	0.007
TNM Stage				
I+II	18.235-24.045		28.960-36.320	
III	12.816-18.428	0.010	19.656-26.970	0.002

表 4 99 例 ESCC 患者生存时间的多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of survival time in 99 ESCC patients

Characteristics	DFS			OS		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
D-dimer (≤ 0.338 mg/L vs. >0.338 mg/L)	3.158	1.712-5.826	0.000	3.587	1.954-6.584	0.000
PLT ($\leq 300 \times 10^9/L$ vs. $>300 \times 10^9/L$)	1.276	0.744-2.188	0.377	1.376	0.805-2.354	0.244
Gender (male vs. female)	1.089	0.697-1.703	0.707	1.068	0.676-1.686	0.779
Age (≤ 60 vs. >60)	1.312	0.806-2.137	0.275	1.405	0.864-2.285	0.170
Tumor length (≤ 4 vs. >4)	1.022	0.599-1.744	0.936	1.070	0.633-1.809	0.800
Tumor location (Upper+middle vs. Low)	1.350	0.831-2.193	0.225	1.355	0.820-2.239	0.236
Differentiation grade (poor vs. well+moderate)	1.227	0.731-2.059	0.439	1.366	0.801-2.329	0.252
Venous invasion (Yes vs. No)	1.470	0.898-2.407	0.126	1.203	0.748-1.934	0.445
Lymphatic metastasis (Yes vs. No)	0.652	0.407-1.044	0.075	0.654	0.409-1.046	0.076
Stage (III vs. I+II)	0.659	0.352-1.235	0.193	0.699	0.377-1.295	0.255

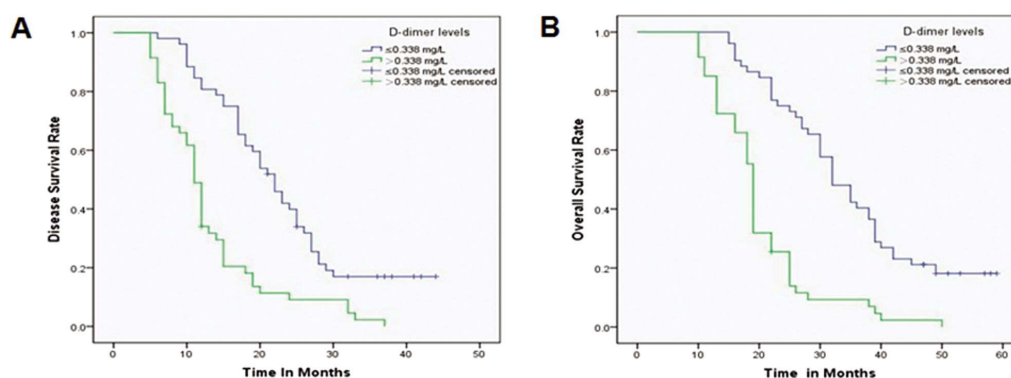


图 1 ESCC 患者 D-dimer 生存分析图

Fig. 1 Survival analysis of ESCC patients according to D-dimer

3 讨论

食管癌是来源食管上皮的恶性肿瘤,具有高侵袭、易转移、预后差的特点,尽管当前手术、放化疗、靶向治疗等综合手段的应用,食管癌预后仍较差^[12],因此,有必要寻求简单可靠的指标预测 ESCC 患者预后,有助于食管癌患者个体化治疗。

D-dimer 和 PLT 是临床常见参与纤溶和止血过程指标。有研究显示 D-dimer 和 PLT 增多在多种肿瘤中发生^[13,14],然而在局部晚期 ESCC 中的研究不多且某些结论存在争议。在本研究中,D-dimer 与淋巴结转移和 TNM 分期有关,这与杨坚^[15]、刘瑜^[16]的研究一致,而张玉虹等^[17]通过回顾性分析 108 例食管癌患者放疗前 D-dimer 的水平,未发现其与淋巴结转移有关,造成这些差异可能与 ESCC 目标人群纳入标准、治疗手段、分组临界值及样本量多少有关,仍需扩大样本进一步研究。

本研究显示 PLT 的增加与 ESCC 患者临床病理特征均无关,这进一步验证了既往研究结果^[18]。但与之矛盾的是,有国内学者^[19]分析了 150 例 ESCC 治疗前的 PLT 水平,发现 PLT 增高与浸润深度和淋巴结转移有关,造成的结果差异可能与纳入的标本数量有关。Zhang 等^[19]指出抗癌治疗前 PLT 数量结合平均血小板体积有预后价值,这表明 PLT 联合其他实验室指标有预测食管癌患者预后的潜在临床价值,需进一步探讨。

为了更好地理解 D-dimer 和 PLT 对于局部晚期 ESCC 患者的预后价值,我们通过单因素分析发现高水平 D-dimer 意味着

ESCC 患者预后较差,这与既往研究结论一致^[15,16]。而 PLT 作为单独预测指标,尚未显示其预后价值。本研究多因素分析结果表明仅 D-dimer 是影响 ESCC 患者预后的独立因素,具有指导预后作用。这与乔呈瑞等^[18]的结论一致,今后需扩大样本量,同时纳入更多参数指标,验证其结论可靠性。

有研究显示,恶性肿瘤患者常存在凝血和纤溶系统功能异常。恶性肿瘤患者血液呈高凝状态,不仅可以造成血栓形成,也易于肿瘤增殖和转移。一旦有血栓形成,机体为保持动态平衡,往往激发纤维溶解过程,血浆 D-dimer 水平就会升高。近期有学者^[17,20]认为食管癌患者 D-dimer 水平随其疾病进展而升高,且 D-dimer 水平与放化疗疗效存在某种关联,然而具体机制仍需后续实验深入探讨。

综上所述,D-dimer 增高与淋巴结转移和 TNM 分期有关,检测 ESCC 患者手术前外周血 D-dimer 水平有助于判断病情进展及监测预后,为食管癌个体化治疗提供一定参考价值。

参考文献(References)

- [1] Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(34): 5598-5606
- [2] 江来,侯可,杨进源,等.人重组内皮抑素辅助化疗对食管癌疗效分析[J].现代生物医学进展, 2015, 15(29): 5705-5707
- Jiang Lai, Lin Ke, Yang Jin-yuan, et al. Analysis on the Effect of Endorstar Adjuvant Chemotherapy on Esophageal Carcinoma [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15(29): 5705-5707

- [3] Rustgi AK, El-serag HB. Esophageal carcinoma [J]. N Engl J Med, 2014, 371(26): 2499-2509
- [4] Chen MF, Yang YH, Lai CH, et al. Outcome of patients with esophageal cancer: a nationwide analysis [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(9): 3023-3030
- [5] Gholipour M, Islami F, Roshandel G, et al. Esophageal Cancer in Golestan Province, Iran: A Review of Genetic Susceptibility and Environmental Risk Factors [J]. Middle East J Dig Dis, 2016, 8(4): 249-266
- [6] Yu J, Li D, Lei D, et al. Tumor-Specific D-Dimer Concentration Ranges and Influencing Factors: A Cross-Sectional Study[J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0165390
- [7] Chaber-Ciopinska A, Kiprian D, Kawecki A, et al. Surveillance of patients at high-risk of squamous cell esophageal cancer [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2016, 30(6): 893-900
- [8] Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(7): 1721-1724
- [9] 刘子豪,杨同昕,徐志鹏,等.长链非编码 RNA BANCER 在食管鳞癌中的表达及对细胞增殖和侵袭能力的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(24): 4622-4627
Liu Zi-hao, Yang Tong-xin, Xu Zhi-peng, et al. Long Non-coding RNA BANCER Expression in Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Its Effects on Cell Growth and Invasion [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(24): 4622-4627
- [10] 余新春,吴善水,胡雅国,等.血小板计数增高与食管癌临床病理因素的相关性分析[J].中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(10): 761-763
Yu Xin-chun, Wu Shan-shui, Hu Ya-guo, et al. Correlation between thrombocytosis and clinicopathologic factors in esophageal carcinoma[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2009, 16(10): 761-763
- [11] 钱旭.食管癌术后化疗期间血小板计数减少的治疗及饮食护理[J].血栓与止血学, 2016, 22(2): 215-216
Qian Xu. Treatment and Dietary Nursing of Patients with Esophageal Carcinoma After Chemotherapy [J]. Chinese Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2016, 22(2): 215-216
- [12] Jia W, Wang W, Ji CS, et al. Coexpression of periostin and EGFR in patients with esophageal squamous cell carcinoma and their prognostic significance[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 5133-5142
- [13] Zhu L, Liu B, Zhao Y, et al. High levels of D-dimer correlated with disease status and poor prognosis of inoperable metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab[J]. J Cancer Res Ther, 2014, 10 Suppl: 246-251
- [14] 李珺,王泳,张雪松,等.肺癌患者纤维蛋白原及 D-二聚体与肿瘤分期、转移的关系 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2011, 5(21): 6457-6459
Li Jun, Wang Yong, Zhang Xue-song, et al. Relationship between fibrinogen, D- two and tumor stage and metastasis in patients with lung cancer [J]. Chin J Clinicians (Electronic Edition), 2011, 5 (21): 6457-6459
- [15] 杨坚,阿不都吉力力,侯娜.食管癌患者手术治疗前后血浆 D-二聚体的变化及临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(19): 2777-2778
Yang Jian, Abdjll, Hou Na. Changes of plasma D two in patients with esophageal carcinoma before and after operation and their clinical significances[J]. Int J Lab Med, 2016, 37(19): 2777-2778
- [16] 刘瑜,林晓铭,池闯,等.食管癌患者纤维蛋白原与 D-二聚体检测的临床意义[J].医学研究杂志, 2012, 41(12): 92-95
Liu Yu, Lin Xiao-ming, Chi Chuang, et al. Clinical Significance of Fibrinogen and D-dimer Detection in Esophageal Cancer [J]. J Med Res, 2012, 41(12): 92-95
- [17] 张玉虹,刘阳晨.食管癌患者放疗前后 D-二聚体水平变化及其临床意义[J].现代肿瘤医学, 2016, 24(17): 2723-2726
Zhang Yu-hong, Liu Yang-chen. Clinical significance of the plasma D-dimer level before and after radiotherapy in patients with esophageal cancer[J]. Modern Oncology, 2016, 24(17): 2723-2726
- [18] 乔呈瑞,赵松,李向楠,等.外周血纤维蛋白原及血小板与食管鳞癌临床病理特征及其预后的相关性[J].中国老年学杂志, 2016, 36(2): 348-350
Qiao Cheng-rui, Zhao Song, Li Xiang-nan, et al. Clinicopathological features of peripheral blood fibrinogen, platelet and esophageal squamous cell carcinoma and their prognosis [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2016, 36(2): 348-350
- [19] Zhang F, Chen ZL, Wang P, et al. Combination of platelet count and mean platelet volume (COP-MPV) predicts postoperative prognosis in both resectable early and advanced stage esophageal squamous cell cancer patients [J]. Tumor Biol, 2016, 37(7): 9323-9331
- [20] A Ilhan-Mutlu, P Starlinger, T Perkmann, et al. Plasma fibrinogen and blood platelet counts are associated with response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer [J]. Biomark Med, 2015, 9(4): 327-335

(上接第 2455 页)

- [18] Yokoe M, Takada T, Mayumi T, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015[J]. Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences, 2015, 22(6): 405-432
- [19] Wang G, Liu X, Gaertig M A, et al. Ablation of huntingtin in adult neurons is nondeleterious but its depletion in young mice causes acute pancreatitis [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2016, 113(12): 3359-3364
- [20] Lai S W, Lin C L, Liao K F, et al. Amiodarone use and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study[J]. Heart Rhythm, 2015, 12(1): 163-166