

前列腺癌患者血浆 D-二聚体水平及其临床意义

350025 福州 安徽医科大学福总临床医学院 南京军区福州总医院放疗科

骆华春, 林贵山, 傅志超, 李东石, 程惠华¹, 郑文发, 程丽萍

【摘要】 **目的** 探讨前列腺癌患者血浆 D-二聚体水平,并分析其与临床病理特征及预后的关系。**方法** 采用酶联免疫吸附法检测 147 例确诊前列腺癌患者(前列腺癌组)的血浆 D-二聚体水平,随访 2 年生存情况并分析其与临床病理参数(临床分期、盆腔淋巴结转移、远处脏器转移、前列腺特异抗原 PSA 水平和 Gleason 评分)及预后的关系。选取同期的 92 例良性前列腺疾病患者(良性疾病组)及 70 例男性健康体检者(健康体检组)作对照。**结果** 前列腺癌组 D-二聚体水平为(0.52 ± 0.04)mg/L,均高于良性疾病组的(0.26 ± 0.08)mg/L 和健康体检组的(0.19 ± 0.07)mg/L($P < 0.05$);前列腺癌组不同临床分期、盆腔淋巴结转移、远处脏器转移、PSA 水平、Gleason 评分及预后的 D-二聚体水平差异有统计学意义($P < 0.05$),且 III ~ IV 期、有盆腔淋巴结转移、有远处脏器转移、PSA 水平 >20ng/ml、Gleason 评分 ≥ 8 分和死亡的 D-二聚体水平高于对应项($P < 0.05$)。**结论** 前列腺癌患者的 D-二聚体水平升高,且与转移、临床分期、PSA 水平及 Gleason 评分有关,可能有助于评估前列腺癌患者的预后。

【关键词】 前列腺癌; D-二聚体; 预后; 转移

中图分类号:R737.25 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2013)11-1019-03

Plasma level and clinical significance of D-dimer in prostate cancer patients

LUO Huachun, LIN Guishan, FU Zhichao, LI Dongshi, CHENG Huihua, ZHENG Wenfa, CHENG Liping. Department of Radiation Oncology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Command, PLA, Fuzhou 350025, China

Corresponding author: CHENG Huihua, E-mail: chenghuihua@hotmail.com

【Abstract】 **Objective** To explore the plasma level of D-dimer in prostate cancer patients and its clinical significance. **Methods** The enzyme linked immunosorbent assay was used to measure the plasma level of D-dimer in 147 patients with prostate cancer (prostate cancer group). The patients were followed-up for two year. The relationship between level of D-dimer and clinicopathological parameters (clinical stage, pelvic lymph node metastasis, distant organ metastasis, prostate specific antigen PSA level and Gleason score) along with prognosis were analyzed in patients with prostate cancer. Ninety-two patients with benign prostate disease (benign disease group) and 70 healthy men (healthy group) were enrolled as control. **Results** The plasma level of D-dimer of the prostate cancer group was (0.52 ± 0.04) mg/L, higher than (0.26 ± 0.08) mg/L of the benign disease group and (0.19 ± 0.07) mg/L of the healthy group ($P < 0.05$). The level of D-dimer was statistically different among different clinical stages, pelvic lymph node metastasis, distant organ metastasis, PSA level, Gleason score and prognosis ($P < 0.05$). Compared with the corresponding items, there were higher levels of D-dimer in the items of III-IV stage, with pelvic lymph node metastasis, with distant metastases, PSA level >20ng/ml, Gleason score ≥ 8 and death ($P < 0.05$). **Conclusion** The level of D-dimer elevated in patients with prostate cancer, and is closely related to clinical stages, metastasis and the level of PSA. It may facilitate the assessment of prognosis.

【Key Words】 Prostate cancer; D-dimer; Prognosis; Metastasis

肿瘤的综合治疗提高了中晚期前列腺癌患者的远期生存率^[1],但对局部病灶控制率尚缺乏有效的监测指标。前列腺特异抗原(prostate-specific antigen, PSA)只可作为评价前列腺癌去势术后疾病进

展的一个指标^[2],而影像学也尚无法评估前列腺癌的预后^[3]。寻找一个临床生物指标来评估前列腺癌状态具有重要意义。血浆 D-二聚体是交联纤维蛋白在纤溶酶作用下产生的一种特异性降解产物,

1 通讯作者, E-mail: chenghuihua@hotmail.com

其水平增高是继发性纤溶的特异性指标^[4],已广泛用于肿瘤化疗、免疫治疗及干细胞移植的疗效评价^[5]。本研究通过检测 147 例前列腺癌患者的血浆 D-二聚体水平,探讨其与前列腺癌患者临床病理特征及预后等方面的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例为南京军区福州总医院放疗科、泌尿外科及肿瘤科 2007 年 1 月至 2011 年 12 月诊治的 147 例前列腺癌患者(前列腺癌组),均经病理组织学检查确诊,年龄范围 47~69 岁,中位年龄 63.7 岁,按 2002 年 AJCC 的 TNM 分期系统: I~II 期 58 例, III~IV 期 89 例。完善盆腔核磁共振及全身骨显像检查,明确无盆腔淋巴结转移 104 例,有盆腔淋巴结转移 43 例,有远处脏器(骨)转移 28 例,无远处脏器(骨)转移 119 例。PSA 水平: <10ng/ml 者 26 例, 10~20ng/ml 者 79 例, >20ng/ml 者 42 例; Gleason 评分: ≤6 分者 41 例, 7 分者 14 例, ≥8 分者 92 例。选取同期 92 例良性前列腺疾病患者(良性疾病组)和 70 例男性健康体检者(健康体检组)为对照。良性疾病组:未合并肿瘤,年龄范围 32~64 岁,中位年龄 49.4 岁。健康体检组:年龄范围 41~60 岁,中位年龄 51.7 岁。3 组年龄和性别的差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 检测方法 所有研究对象均在病理组织学确诊后第 2 天晨起空腹无菌抽取外周静脉血 20ml。用 0.109mol/L 枸橼酸钠抗凝,抗凝剂与全血之比为 1:9。采用日本 KOKUSAN H-103N 离心机以 3000r/min 离心 10min,分离血浆置于 -20℃ 中, 2h 内完成检测。用美国 Beckman Coulter 公司全自动凝血/纤溶分析仪及配套原装试剂盒行 D-二聚体检测。D-二聚体正常值为 ≤0.3mg/L, 当 >0.3mg/L 判断为阳性。

1.3 随访情况 所有纳入对象均按照 NCCN 诊疗规范进行个体化治疗。随访截止时间为 2012 年 1 月。随访时间为 9.3~58.7 个月, 6 例失访, 5 年随访率为 91.0%。2 年随访率 100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 版统计软件分析。计量资料以均数 ± 标准差表示,采用 t 检验比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 D-二聚体水平比较 前列腺癌组的血浆 D-二

聚体水平为(0.52 ± 0.04) mg/L, 中位值为 0.48mg/L, 高于良性疾病组的(0.26 ± 0.08) mg/L 和健康体检组的(0.19 ± 0.07) mg/L, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 良性疾病组与健康体检组的差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 血浆 D-二聚体与临床病理特征及预后的关系

不同临床分期、盆腔淋巴结转移、远处脏器转移、PSA 水平、Gleason 评分及预后的前列腺癌患者的 D-二聚体水平差异有统计学意义($P<0.05$), 且 III~IV 期、有盆腔淋巴结转移、有远处脏器转移、PSA 水平 >20ng/ml、Gleason 评分 ≥8 分、2 年内死亡患者的 D-二聚体水平高于对应项($P<0.05$)。见表 1。

表 1 前列腺癌组 D-二聚体水平与临床特征及预后的关系(mg/L)

临床病理参数	<i>n</i>	D-二聚体	<i>t</i>	<i>P</i>
临床分期			6.482	<0.05
I~II	58	0.46 ± 0.08		
III~IV	89	0.55 ± 0.03		
盆腔淋巴结转移			7.464	<0.05
有	43	0.53 ± 0.02		
无	104	0.46 ± 0.03		
远处脏器转移			8.253	<0.05
有	28	0.56 ± 0.06		
无	119	0.47 ± 0.04		
PSA 水平 (ng/ml)			6.893	<0.05
<10	26	0.41 ± 0.05		
10~20	79	0.49 ± 0.08		
>20	42	0.54 ± 0.06		
Gleason 评分			8.385	<0.05
≤6	41	0.42 ± 0.13		
7	14	0.48 ± 0.06		
≥8	92	0.52 ± 0.05		
2 年生存情况			11.242	<0.05
死亡	11	0.53 ± 0.05		
存活	136	0.42 ± 0.13		

3 讨论

纤维蛋白能够对肿瘤细胞形成一种防御机制,从而促进肿瘤的转移和扩散^[6]。D-二聚体作为交联纤维蛋白降解的产物,血浆中的 D-二聚体不仅可以作为预测血栓溶解的一个指标,还与肿瘤的进展有一定的相关性^[7-8]。本研究中前列腺癌患者的血浆 D-二聚体中位值为 0.48 mg/L, 高于 Cihan 等^[9]的

研究结果,这可能与入组样本量及检测手段有一定相关性,但中位值均高于正常值,与之前的相关研究结果一致^[4]。

游离 PSA 由肿瘤细胞及前列腺癌组织分泌产生的,但在高级别前列腺癌中很难检测出或者检测得到的数值较低^[10],故 PSA 检测有一定的局限性。目前急需探索一种指标来补充 PSA 的缺陷,更好地对前列腺癌细胞的活动状态做出评估。本研究中发现Ⅲ~Ⅳ期、有盆腔淋巴结转移、有远处脏器转移、PSA 水平 >20ng/ml 和 Gleason 评分 ≥8 分的前列腺癌患者中 D-二聚体水平高于对应项 ($P < 0.05$)。虽然血浆 D-二聚体与 PSA 的相关性研究结果与 Khoury 等^[11]报道的结果相符,但目前对血浆 D-二聚体水平与前列腺癌分期的相关性并未见报道^[9],本研究虽已初步证实血浆 D-二聚体水平与临床分期有关,但血浆 D-二聚体水平是否可作为辅助指标,联合 PSA 及影像学检查对前列腺癌的分期判断是否更准确,还需要临床进一步研究证实。

肿瘤患者的凝血纤溶系统易出现异常,从而影响凝血功能,促进肿瘤的转移或增殖,导致患者的预后较差^[12]。相关研究证实,前列腺癌患者的 D-二聚体水平与生存期具有一定的相关性^[13],但并未对生存期做出准确的预测。本研究通过 2 年的随访,发现前列腺癌患者中 2 年内死亡者的 D-二聚体水平较高,但存在一个影响因素,即本组患者的 2 年生存率仅为 92.5%,低于 Dillman 等^[14]的研究结果。考虑到这一因素与入组对象的选择及治疗模式有关,并不在本研究范围内。因本研究随访过程中并未对血浆 D-二聚体进行常规检测,无法判断血浆 D-二聚体的动态变化是否与预后具有相关性。

综上所述,D-二聚体水平与前列腺癌转移、临床分期及 PSA 水平有关,因此推测 D-二聚体可作为常规指标与 PSA 联合检测对前列腺癌患者的预后进行评估。但血浆 D-二聚体水平与前列腺癌患者的无疾病进展生存时间、总生存时间及中位生存时间等的相关性,还需要进一步研究。

参考文献

[1] 骆华春,程惠华,林贵山,等. 中晚期前列腺癌同期调强放疗联合内分泌治疗的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志,2012,17(11):1024-1027.

[2] Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de Wit R, et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(1):203-211.

[3] Khoury JD, Adcock DM, Chan F, et al. Increases in quantitative D-dimer levels correlate with progressive disease better than circulating tumor cell counts in patients with refractory prostate cancer[J]. Am J Clin Pathol, 2010, 134(6):964-969.

[4] Zamagni E, Brioli A, Tacchetti P, et al. Multiple myeloma, venous thromboembolism, and treatment-related risk of thrombosis[J]. Semin Thromb Hemost, 2011, 37(3):209-219.

[5] Soheir S, Nigel S, Charles S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects[J]. Blood, 2009, 113(13):2878-2887.

[6] Adcock DM, Fink LM, Malar RA, et al. The hemostatic system and malignancy[J]. Clin Lymphoma Myeloma, 2008, 8(4):230-236.

[7] Ay C, Vomittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(25):4124-4129.

[8] Kilic M, Yoldas O, Keskek M, et al. Prognostic value of plasma D-dimer levels in patients with colorectal cancer[J]. Colorectal Dis, 2008, 10(3):238-241.

[9] Ay C, Dunkler D, Robert Pirker, et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients[J]. Haematological, 2012, 97(8):1158-1164.

[10] Petrylak DP, Ankerst DP, Jiang CS, et al. Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16[J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(8):516-521.

[11] Khoury JF, Adcock DM, Chan F, et al. Increases in quantitative D-dimer levels correlate with progressive disease better than circulating tumor cell counts in patients with refractory prostate cancer[J]. Am J Clin Pathol, 2010, 134(6):964-969.

[12] Komurcuoglu B, Ulusoy S, Gayaf M, et al. Prognostic value of plasma D-dimer levels in lung carcinoma[J]. Tumori, 2011, 97(6):743-748.

[13] Deme D, Ragan M, Kalmar K, et al. Metastatic prostate cancer complicated with chronic disseminated intravascular coagulopathy causing acute renal failure mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome: path mechanism, differential diagnosis and therapy related to a case[J]. Magy Onkol, 2010, 54(4):351-357.

[14] Dillman RO, Hafer R, Cox C, et al. Overall survival benefit from postoperative radiation therapy for organ-confined, margin-positive prostate cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(3):719-723.

收稿日期:2013-07-23; 修回日期:2013-08-29