

D-二聚体水平与非霍奇金淋巴瘤患者预后关系的研究

姜文华^① 高军^② 刘鹏飞^③

摘要 目的:本研究拟探讨D-二聚体升高与非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin Lymphoma NHL)患者总生存之间的关系。**方法:**回顾性分析2000年1月至2009年12月天津医科大学附属肿瘤医院收治的经病理证实的NHL 425例,分析患者临床病理特征、D-二聚体及国际预后指数(the International prognostic index, IPI)对总生存的影响。**结果:**血浆D-二聚体水平与IPI评分明显相关。低、中、高水平D-二聚体组5年生存率分别为97.4%, 86.1%, 35.0% ($P < 0.05$)。与IPI为0或1的患者相比, IPI ≥ 4 分者预后较差 ($P < 0.05$)。Ann Arbor分期、病理类型、D-二聚体水平以及IPI评分是影响总生存的主要因素, 多元分析表明IPI评分、血浆D-二聚体水平是独立预后因子。**结论:**高水平的D-二聚体是NHL患者预后差的标志物。

关键词 D-二聚体 非霍奇金淋巴瘤 预后

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2013.14.006

Relationship of D-dimer with the prognosis of non-Hodgkin's lymphoma

Wenhua JIANG¹, Jun GAO², Pengfei LIU³

Correspondence to: Pengfei LIU; E-mail: 9957600@163.com

¹Department of Radiotherapy, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

²Department of Medical Oncology, Hebei Hengshui Harrison International Peace Hospital, Hengshui 053000, China

³Medical Oncology Department for Lymphoma Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

Abstract Objective: Increased D-dimer level has been recently correlated with the progression and high mortality rate of some cancers. This study aimed to determine whether the plasma D-dimer level was a predictor of non-Hodgkin lymphoma (NHL). **Methods:** Clinical data of 425 with NHL were retrospectively reviewed. Variables such as clinicopathological factors, plasma D-dimer levels, and the international prognostic index (IPI) were evaluated. **Results:** The plasma D-dimer level was closely correlated with the IPI. The overall 1-, 3-, and 5-year survival rates of the low plasma D-dimer levels were 80%, 75%, and 50%; those for the high plasma D-dimer levels were 41%, 33%, and 9%, respectively ($P < 0.001$). Compared with an IPI of zero or one, IPI values ≥ 4 were predictive of poor prognosis ($P < 0.001$). The Ann Arbor stage, pathological classification, plasma D-dimer level, and IPI were found to be significantly associated with mortality. However, similar to IPI, the plasma D-dimer level was the independent risk factor affecting multivariate analysis. **Conclusion:** High D-dimer levels are a potential prognostic marker for NHL.

Keywords: D-dimer, non-Hodgkin's lymphoma, prognosis

众所周知,恶性疾病都伴随着凝血功能障碍,凝血和纤溶系统在肿瘤的侵袭过程中起着非常重要的作用^[1]。凝血系统的激活参与血管形成、肿瘤细胞浸润和转移的过程;纤维凝块降解物则具有很强的血管原性的特征,而D-二聚体是纤维蛋白降解产物中的最小片段,其在肿瘤中的作用也得到了关注,最近,有研究报道D-二聚体升高与肿瘤进展、预后差有关,如乳腺癌^[2-3]、结直肠癌^[4]和肺癌^[5]。但是,D-二聚体与NHL的关系尚未见报道。

在过去几十年中,非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's, NHL)的发病率在全球范围内呈稳定上升趋势,且每年的增长速度比大多数恶性肿瘤都快,所以NHL的研究

与防治对我国临床肿瘤学而言是重要的课题。IPI评分是目前NHL长期生存最有效的预后评估系统之一,随着肿瘤分子生物学研究的进步,IPI评分的作用还需重新定位,因此,还需新的标志物来帮助预测疾病的预后。据此,本试验主要研究D-二聚体对NHL预后的作用。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本试验回顾性分析了2000年1月至2009年12月天津医科大学附属肿瘤医院收治的经病理证实的NHL患者425例,所有患者血浆D-二聚体水平均升高,且经B超、CT等检查排除静脉血栓栓塞、心肌梗塞、其他炎症性疾病(梗阻性肠炎、梗阻性黄疸等),

作者单位:①天津医科大学第二医院放疗科(天津市300211);②河北省衡水哈励逊国际和平医院肿瘤内科;③天津医科大学附属肿瘤医院淋巴瘤内科

通信作者:刘鹏飞 9957600@163.com

男性243例,女性182例;发病年龄23~87岁(中位年龄为57岁);随访截至2011年12月31日。观察的指标包括临床病理学特征、血浆D-二聚体和IPI评分。

本试验应用凝固法和底物发色法检测血浆中的D-二聚体。其包被抗体和酶标抗体均采用分离纯化后筛选出来的McAb(DD3B6/22),该McAb能特异性地结合D-二聚体中的r'-r'连结键。该法灵敏度10 μg/L, D-二聚体正常范围<500 ng/mL^[4]。所有的患者被分成3个组,低水平组(500~2 000 ng/mL)、中水平组(2 000~3 500 ng/mL)和高水平组(≥3 500 ng/mL)。

1.2 统计学分析

总生存时间(OS)的计算为初诊至死于任何疾病、末次随访时间或截止观察日期。所有数据统一采用SPSS 17.0统计软件包处理,其中,生存分析采用Kaplan-Meier法,单因素预后分析采用Log-rank检验,多因素预后分析采用Cox比例风险模型,以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

D-二聚体水平与患者的临床特征之间的关系见表1。其中,男性患者243例(57.2%),女性患者182例(42.8%),低水平D-二聚体212例,中等水平135

例,高水平78例。D-二聚体与年龄、性别无显著相关性,而与分期、病理类型和B症状显著相关。

2.1 D-二聚体与病理类型之间的关系

惰性NHL低、中、高水平D-二聚体患者各72、43、11例;侵袭性NHL低、中、高水平D-二聚体患者各140、92、67例。两组间低、中水平D-二聚体无显著性差异(P=0.059);高水平D-二聚体具有显著性差异(P=0.021)。惰性NHL组间D-二聚体水平无显著性差异(P=0.653);而侵袭性NHL组间低水平与中等水平D-二聚体以及低水平与高水平D-二聚体之间具有显著性差异(P值分别为0.036、0.002)。

2.2 D-二聚体与分期之间的关系

I~II期的患者3组之间无显著性差异;III~IV期的患者低水平组与高水平组之间有显著性差异。

2.3 D-二聚体与IPI评分之间的关系

从表1中还可以看出D-二聚体与IPI评分之间的关系。几乎所有低水平组的患者IPI评分为0~1,中等水平组的IPI评分为2~3分,而大多数高水平组的IPI评分为4~5分,所以D-二聚体与IPI评分之间是紧密相关的。

表1 D-二聚体水平与患者的临床特征之间的关系

Table 1 Relationship between clinical factors and plasma D-dimer level

Clinical factors	Plasma D-dimer levels				P
	Low(n=212)	Intermediate(n=135)	High(n=78)	Total(n=425)	
Age(years)					0.634
≤60	113	48	32	193	
>60	99	87	46	232	
Sex					0.972
Male	125	81	37	243	
Female	87	54	41	182	
Pathological classification					0.653
Indolent lymphoma	72	43	11	126	(L)vs. (H):0.002
Aggressive lymphoma	140	92	67	299	(L)vs. (I):0.036
Clinical stage					0.763
I-II	67	70	15	152	
III-IV	145	65	63	273	(L)vs. (H):0.024
B symptoms					(L)vs. (I):0.047
Yes	143	88	46	247	(L)vs. (H):0.003
No	69	47	32	178	0.563
IPI					(L)vs. (I):0.006
0-1	134	50	5	189	(L)vs. (H):0.015
2-3	72	53	23	148	(L)vs. (H):0.002
4-5	6	32	50	88	

H=High level;I=Intermediate level;L=Low level;n.s.=not significant

IPI评分为4~5分的患者预后最差,5年生存率为51.7%;而2~3分組和0~1分組的5年生存率分别为96.1%和85.3%($P<0.05$,图1)。与之相似,高水平D-二聚体的患者预后最差,5年生存率为35%;低水平和中水平组的5年生存率分别为97.4%和86.1%($P<0.05$,图2)。

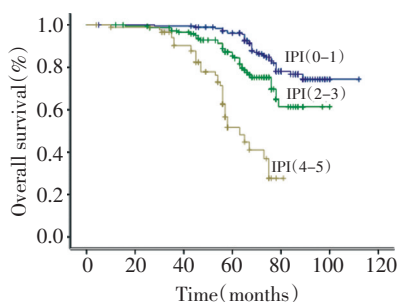


图1 Kaplan-Meier分析不同IPI组的总生存率

Figure 1 Kaplan-Meier analysis of the survival probabilities associated with the IPI

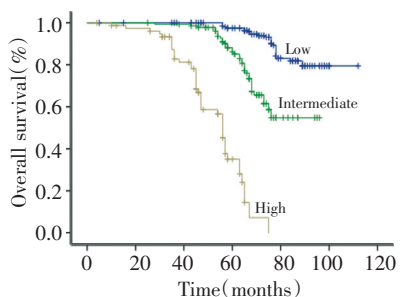


图2 Kaplan-Meier分析不同D-二聚体水平的总生存率

Figure 2 Kaplan-Meier analysis of the overall survival probabilities associated with plasma D-dimer levels

2.4 NHL患者预后相关因素

与生存期短明显相关的因素有分期、病理类型、D-二聚体升高和IPI评分(表2),多元变量Cox回归分析表明除IPI评分外,D-二聚体是独立的重要预后指标(表3)。

表2 单因素分析与总生存相关的因素

Table 2 Univariate analysis of related factors for overall survival

Variables	P	Odds ratio	95%CI
Age	0.043	1.664	0.984 ~ 6.053
Sex	0.782	1.923	0.696 ~ 5.316
Pathological classification	0.015	2.673	1.263 ~ 7.842
Clinical stage	0.006	2.625	1.213 ~ 9.054
B symptoms	0.036	1.961	0.883 ~ 6.074
IPI	<0.001	5.203	2.571 ~ 15.728
D-dimer	<0.001	6.573	3.074 ~ 20.691

表3 多因素分析与总生存相关的因素

Table 3 Multivariate analysis of related factors for overall survival

Variables	P	Odds ratio	95%CI
Age	0.913	1.734	0.998 ~ 5.743
Pathological classification	0.507	1.211	0.183 ~ 2.892
Clinical stage	0.602	2.216	0.784 ~ 5.971
B symptoms	1.075	1.481	1.052 ~ 7.59
IPI	0.001	3.749	1.216 ~ 9.049
D-dimer	<0.001	5.001	2.206 ~ 11.997

3 讨论

D-二聚体是体内高凝状态和纤溶亢进的分子标记物之一。至今,越来越多的研究表明恶性肿瘤患者均有不同程度的D-二聚体升高。血浆D-二聚体升高是因为肿瘤细胞释放各种促凝物质,直接或间接激活凝血级联反应,导致凝血酶产生,纤维蛋白形成。高凝及血栓形成继发纤溶亢进。纤维蛋白反之在肿瘤细胞表面形成一个保护层,保护肿瘤细胞免受宿主免疫系统的攻击。此外,纤维蛋白和凝血酶能刺激肿瘤细胞和正常内皮细胞表达血管内皮生长因子,促使新生血管的形成,促进肿瘤的生长和转移^[6]。已有试验证明血浆D-二聚体在前列腺癌^[7]、结直肠癌^[4]、肺癌^[5]、卵巢恶性肿瘤^[8]以及乳腺癌^[2-3]中都有明显的升高。本试验中D-二聚体轻度升高的占50%,重度升高者占18.3%。说明大多数患者D-二聚体轻度升高,可能与肿瘤分期有关,有可能不需要干预治疗。

最近的试验研究结果表明D-二聚体水平升高与肿瘤进展和死亡率增加有关^[9],并且有可能是一种肿瘤预后标志物^[10]。由此可见,D-二聚体水平具有重要的临床意义。Manabu Yamamoto等^[11]报道D-二聚体升高与进展期或复发的结直肠癌患者生存期缩短明显相关,化疗前D-二聚体水平是独立的预后指标。本研究首次证明了与低水平组和中等水平组相比,高水平组($\geq 3500 \mu\text{g/L}$)的生存期最短。说明血浆D-二聚体水平与NHL的生存期紧密相关。

IPI(或R-IPI)是评估NHL预后的有用工具,但是在免疫化疗时代既往已知的分子生物标志物的预后价值需要进行再评价^[12]。由此可见,随着对疾病的更深入的研究,一些经典的预后指标的作用还需要新的定位。有试验报道D-二聚体比经典的预后指标能更好地判断疾病的预后^[13-14],本试验结果表明血浆D-二聚体水平是NHL独立的预后指标,并且与IPI评分紧密相关。D-二聚体联合经典的IPI评分,是否可以提高预后的判断?本研究认为D-二聚体可以加入IPI评分,当然还需进行多中心的前瞻性研究。

本试验样本量较小,但是试验结果明显表明了高水平的D-二聚体是NHL的预后指标。建议对于D-二聚体明显升高的NHL患者尽早进行抗凝治疗,以期提高患者的生存率及生存质量。

参考文献

- 1 Kvolik S, Jukic M, Matijevic M, et al. An overview of coagulation disorders in cancer patients[J]. Surg Oncol, 2010, 19(1):e33-46.
- 2 Kim HK, Song KS, Lee KR, et al. Comparison of plasma D-dimer and thrombus precursor protein in patients with operable breast cancer as a potential predictor of lymph node metastasis[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2004, 15(1):9-13.
- 3 Blackwell K, Haroon Z, Broadwater G, et al. Plasma D-dimer levels in operable breast cancer patients correlate with clinical stage and axillary lymph node status[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(3):600-608.
- 4 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.
- 5 Altiay G, Ciftci A, Demir M, et al. High plasma D-dimer level is associated with decreased survival in patients with lung cancer[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2007, 19(7):494-498.
- 6 Marinho FC, Takagaki TY. Hypercoagulability and lung cancer[J]. J Bras Pneumol, 2008, 34(5):312-322.
- 7 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.
- 8 Koh SC, Razvi K, Chan YH, et al. The association with age, human tissue kallikreins 6 and 10 and hemostatic markers for survival outcome from epithelial ovarian cancer[J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 284(1):183-190.
- 9 Cihan Ay, Daniela Dunkler, Robert Pirker, et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients[J]. Haematologica, 2012, 97(8):1158-1164.
- 10 Knowlson L, Bacchu S, Paneesha S, et al. Elevated D-dimers are also a marker of underlying malignancy and increased mortality in the absence of venous thromboembolism[J]. J Clin Pathol, 2010, 63(9):818-822.
- 11 Yamamoto M, Yoshinaga K, Matsuyama A, et al. Plasma D-dimer level as a mortality predictor in patients with advanced or recurrent colorectal cancer[J]. Oncology, 2012, 83(1):10-15.
- 12 Huang HH, Xiao F, Chen FY, et al. Reassessment of the prognostic value of the International Prognostic Index and the revised International Prognostic Index in patients with diffuse large B-cell lymphoma: A multicentre study[J]. Exp Ther Med, 2012, 4(3):475-480.
- 13 Kulasingam V, Pavlou MR, Diamandis EP. Integrating high-throughput technologies in the quest for effective biomarkers for ovarian cancer[J]. Nature Reviews Cancer, 2010, 10(5):371-378.
- 14 Nagy Z, Horváth O, Kádás J, et al. D-dimer as a potential prognostic marker[J]. Pathol Oncol Res, 2012, 18(3):669-674.

(2013-01-21 收稿)

(2013-05-27 修回)

(本文编辑:郑莉)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对论文伦理学问题的规定

1. 涉及人或动物的研究论文,在“方法部分”应说明经科研机构审查委员会或伦理委员会审查批准。如果研究者所在单位未设立伦理委员会,相关研究必须符合《赫尔辛基宣言》有关内容。论文涉及动物实验时,应标明遵从国家有关实验动物“保护规范”和管理条例,稿件中应提供“实验动物合格证号”。

2. 有关人的研究调查,在方法部分必须注明经过被研究对象或其家属知情同意。

3. 论文中涉及患者的身份描述、家系等信息资料,投稿时须附有患者或其法定监护人的书面同意并在论文的致谢部分说明。患者照片(人体照片)须得到本人的知情同意或进行技术处理(隐去面部)。杜绝使用患者的真实姓名。

4. 报道肿瘤新药的临床研究或者临床验证,多中心、单中心临床试验的结果。作者应提供法定审批部门的批准文号和临床试验注册号;若是随机对照临床试验,应提供工作的临床试验统一标准(consolidated standards of reporting trials, CONSORT)清单及试验流程图。