

D-二聚体在恶性肿瘤中的研究进展

黄学梅, 喻 焱, 王亚丽, 刘 预 综述, 吴立翔[△] 审校

(重庆市肿瘤研究所临床检验科 400030)

关键词: 肿瘤; D-二聚体; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.15.026

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)15-1850-04

D-二聚体(D-Dimer, D-D)是纤维蛋白单体经活化因子Ⅻ交联后,再经纤溶酶水解产生的一种特异性降解产物,其含量增高或阳性反映机体凝血和纤溶系统的激活。D-二聚体已广泛应用于多种疾病的诊断,如:用于排除静脉血栓以及肺栓塞、DIC 中的诊断、肝脏疾病的应用、脑梗中的诊断及预后判断中的价值以及与 2 型糖尿病的关系等^[1-6]。近年来,有研究发现血浆中 D-二聚体的含量变化与恶性肿瘤患者的病情变化,特别是晚期肿瘤患者的预后有一定关系,且在各种恶性肿瘤的诊断、预后评估及治疗等方面的指导作用已受到临床越来越多的重视。现就 D-二聚体在恶性肿瘤中的应用研究现状作一综述。

1 前 言

早在 1865 年,就有学者观察到恶性肿瘤患者有易发生血液凝固的倾向,此后一系列的研究证实了恶性肿瘤与患者凝血功能的改变有着密切的关系。肿瘤患者中 D-二聚体的生成或增高反映机体凝血和纤溶系统的活性,表明随着肿瘤病情进展,D-二聚体增高,体内高凝状态加重,有凝血活性亢进和继发纤溶状态,易发生血栓和 DIC^[7]。有报道认为癌细胞不仅能激活凝血系统,还可以导致血管内皮细胞的损伤和血小板活性的增加,以及纤溶蛋白溶解异常^[8]。凝血功能和纤维蛋白溶解在多种恶性肿瘤中发生明显改变,其可能机制为:肿瘤细胞释放癌性促凝物、肿瘤细胞浸润血管内皮,损伤血管基底膜、激活血小板、合并感染等。各种恶性肿瘤患者均不同程度地存在凝血和纤溶方面的异常,只要机体血管内有活化的血栓形成及纤维溶解活动,D-二聚体就会升高。更有研究指出:血浆 D-二聚体水平与肿瘤的分期、肿瘤的转移密切相关。黄希芬和裴文仲^[9]报道的 112 例恶性肿瘤患者血浆 D-D 值在 59~2 516 μg/L,其中 D-D 升高者 62 例,阳性率为 55.4%。同时国内外有报道在恶性肿瘤患者伴有淋巴结转移时 D-二聚体含量也比对照组增高^[10-11]。因此,血浆 D-二聚体的变化与肿瘤的严重程度密切相关,有助于病情的判断。

2 D-二聚体在恶性肿瘤患者中的研究现状

2.1 D-二聚体在肺癌患者中的研究

D-二聚体浓度的检测可以对肺癌的早期诊断、临床分期及预后判断有一定的帮助。肺癌患者血浆 D-二聚体浓度明显高于正常上限 84.5%。D-二聚体浓度和肺癌分期有关:晚期的肺癌患者血浆 D-二聚体浓度明显高于早期患者。D-二聚体和肺癌患者的预后有关:术后患者 D-二聚体浓度降至正常值以下,复发及转移的患者血浆 D-二聚体浓度又高于正常值^[12]。孙德军等研究了 293 例肺癌患者和 300 例健康对照者的血浆 D-D,其中早期肺癌组 98 例与对照组比较无统计学意义,但晚期肺癌组 195 例与早期肺癌组比较有显著性差异,202 例非小细胞性肺癌患者血浆 D-D 显著高于 91 例小细胞肺癌患者血浆的 D-D^[13]。早期肺癌 D-二聚

体升高或升高不明显,而晚期肺癌 D-二聚体升高明显,这说明血浆 D-D 含量与临床分期及预后判断有一定相关,动态检测 D-二聚体,对观察肺部有无栓塞形成、有无肿瘤转移及反映弥漫性血管内凝血的严重程度有重要意义。

术前 D-二聚体浓度较高患者出现预后不良事件几率远高于 D-二聚体浓度较低患者,尤其对于早期患者预测准确性较高^[14]。Altay 等^[15]对 78 例处于不同阶段肝癌患者血浆 D-二聚体和其他治疗因子的检测,使用 Cox 模型比例风险进行了多元统计分析发现:D-二聚体与存活期及疗效存在负相关性,对 D-二聚体的预处理可以预防患者的存活期及疗效。也有学者通过对包括 D-二聚体和生存期等在内的 31 个指标对 826 例肺癌患者进行长达十年的跟踪研究发现:D-二聚体与其他变量存在弱相关性,与乳酸脱氢酶、性能指标、组织多肽抗原、病期和转移的数量存在强相关性。不同 D-二聚体水平患者预后表现不同,高 D-二聚体患者要比低 D-二聚体患者存活期更短^[16]。

2.2 D-二聚体在消化系统恶性肿瘤患者中的研究

消化系统恶性肿瘤患者血浆中 D-二聚体水平明显升高,以原发性肝癌和胰腺癌患者水平最高,其次为大肠癌和胃癌,食管癌患者阳性率最低,因此测定 D-二聚体,有助于消化系统恶性肿瘤的诊断^[17]。江秀娟^[18]报道 D-D 在肝癌患者中阳性检出率为 38.24%、直肠癌为 31.58%、胃癌为 13.24%、胆囊癌为 12.5%;胡志德等^[19]报道的肝癌患者 D-二聚体阳性率为 54%(15/28)、胃癌为 33%(8/24)、直肠癌为 20%(6/30)。消化系统恶性肿瘤经手术放化疗后达到完全缓解和部分缓解的患者在治疗后 3~6 个月复诊时,血浆 D-二聚体水平明显低于初诊或转移复发的患者^[20]。因此,可以认为 D-二聚体可以作为消化系统恶性肿瘤病情评估的检测指标之一。

2.2.1 在肝癌的研究

Tseng 等^[21]研究发现 D-二聚体水平反映了肝癌的发展阶段以及血管侵入程度,而与血管内皮生长因子无关。肝癌者血浆 D-二聚体高低与其 AFP 水平无相关性,但 D-二聚体升高水平与肝癌大小及转移呈一定相关性,尤其与转移密切相关^[22]。国外有学者对肝硬化伴有腹水患者 42 例,28 例不伴有腹水患者而不伴有腹水患者中 14 例被确诊为肝癌,采用胶乳凝集比浊法测定 D-二聚体水平,发现肝硬化伴有腹水患者以及不伴有腹水但确诊为肝癌患者的 D-二聚体含量均较对照组有所增高,表明肝硬化伴有腹水患者与肝癌是纤溶活性增强的主要相关因素^[23]。肝硬化,肝癌各临床分期患者血浆 D-二聚体含量明显增高,但 D-二聚体的血浆含量在肝硬化和肝癌患者各分期中无显著差异,故此项目检验对肝硬化和肝癌的鉴别诊断意义不大^[24]。所以血浆 D-二聚体测定对肝脏疾病的诊断、预后判定是较有价值的试验指标。

2.2.2 在大肠癌的研究

Mytnik 等^[25]研究发现在恶性结肠

[△] 通讯作者, E-mail: wlx124610@yahoo. cn.

癌和直肠癌常伴有凝血及纤溶系统的紊乱,其中对 PAI-1 以及 D-D 的检测具有重要的临床价值。Mochizuki S 研究发现 D-二聚体 $3 \mu\text{g}/\text{mL}$ 可能是一个有用的指标水平,当大于 $3 \mu\text{g}/\text{mL}$ 在大肠癌患者化疗手术时候会表现出静脉血栓栓塞的风险增加^[26]。2004 年有学者曾报道了 D-D 比癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)对大肠癌患者的生存率以及病情发展有更好的监测作用^[27]。但 Pedrazzani 等^[28]的研究数据并未证实 D-D 的检测可以作为大肠癌的有用术前评估,而癌胚抗原才被证实是最可靠和有效的预后指标。大肠癌术前血浆 D-二聚体水平升高术后生存率明显缩短,因此评价术前血浆 D-二聚体水平可用于预测术后生存^[29]。

2.2.3 在胃癌的研究 有学者为研究术前凝血功能检查与胃癌患者的肿瘤感染程度之间的关系,对共 110 例胃腺癌患者进行了研究。结果显示:D-二聚体水平与胃癌感染程度正相关,血浆 D-二聚体与凝血酶原时间根据淋巴结受累程度而呈强相关,D-二聚体水平,凝血酶原时间和血浆 F1+2 水平与临床分期呈正相关,在利用多因素 logistic 回归模型预测淋巴结受累时,凝血酶原时间和 F1+2 水平非常显著^[30]。为研究血浆 D-二聚体水平与转移性胃癌患者存活期之间的关系,焦晓东等人发现:高血浆 D-二聚体水平的转移性胃癌患者生存时间明显比正常血浆 D-二聚体水平患者存活时间久,血浆 D-二聚体水平可作为转移性胃癌患者的指示器^[31]。恶性病变的 D-二聚体水平有非常显著的统计学意义,表明 D-二聚体水平可能在诊断恶性胃肿瘤方面非常有效。相比原发性胃癌,转移性胃癌的 D-二聚体水平明显较高^[32]。因此检测胃癌患者血浆 D-二聚体水平可以作为胃癌诊断的有效手段。

2.3 D-二聚体在乳腺癌患者中的研究 相比局部肿瘤,经淋巴和脂肪组织感染的肿瘤组织中 D-二聚体和凝血因子Ⅷ浓度较高,而手术后两者浓度皆显著降低;化疗 3 个疗程后前者显著降低,而后者无明显变化。当乳腺癌小于 1 cm 时,D-二聚体和凝血因子Ⅷ可作为辅助治疗的标准。D-二聚体可进一步结合在临床上淋巴结阴性乳腺癌与传统的前哨淋巴结活检,以诊断在腋下转移性疾病,降低假阴性结果^[33]。鉴于 D-二聚体水平较高,可判断可手术的激素受体阴性乳腺癌患者存在高凝状态,考虑到 D-二聚体水平较高的患者预后较差,D-二聚体检测可作为评价激素受体阴性乳腺癌的妇女预后的有效工具^[34]。

2.4 D-二聚体在白血病患者中的研究 白血病患者血浆中 D-二聚体水平增高,研究结果表明:白血病患者治疗前血浆 D-二聚体水平升高,化疗缓解后,血浆 D-二聚体水平较化疗前降低,但仍高于正常水平^[35]。有学者研究利用雷利度胺治疗复发性慢性淋巴细胞白血病患者发展成下肢静脉血栓的可能性,结果显示:发展成下肢静脉血栓患者的 D-二聚体,凝血酶、抗凝血酶、可溶性血管内皮细胞粘附分子 1,和血栓调节蛋白均高于正常值^[36]。通过在初诊-治愈-复发-对化疗产生耐药性几个阶段对急性白血病患者血浆 D-二聚体浓度进行检测,结果发现:在初诊时,大多数患者血浆 D-二聚体水平升高,而当完全治愈时,升高的血浆 D-二聚体浓度又显著降低,而在复发或产生化疗抵抗的情况下,血浆 D-二聚体浓度通常会进一步增加。血浆中 D-二聚体水平反映了白血病患者体内白血病细胞负荷和病情演变,动态监测白血病患者血浆 D-二聚体水平变化,有助于白血病情判断和疗效观察及评价预后,具有临床实用价值。

2.5 D-二聚体在前列腺癌患者中的研究 Khoury 等^[37]对 28 例难治性前列腺癌进行 D-二聚体定量测定,肿瘤细胞计数以及前列腺特异性抗原(PSA)水平检测,一个显著的一致性这是

些生物标志物含量都增加 72%~77.8%,含量较少的占 43.8%~71.4%。另外还发现 D-二聚体水平和 PSA 的检测与前列腺癌较肿瘤细胞计数更具有相关性,D-二聚体增加可以作为前列腺癌进展的重要临床指标。而 Deme 等^[38]的研究同样也证实了 D-二聚体与恶性前列腺癌有相关性。

2.6 D-二聚体在其他部位恶性肿瘤患者中的研究 恶性胶质细胞瘤,是中枢神经系统常见的原发性肿瘤,与高凝状态紧密相关。Hoke 等^[39]对 23 例已经组织学证实为角质细胞瘤的患者在治疗前进行 D-二聚体含量的检测,并追踪 3.5~22 个月观察到共有 21 例死亡,D-二聚体水平较正常组相比其死亡率显著相关。支持这一假设,D-二聚体水平增高不利于患者恶性胶质细胞瘤预后生存。当然这一结果仍需要一个大型的前瞻性队列研究确认。

不同分期鼻咽癌血浆中 D-二聚体水平明显增高,并且鼻咽癌血浆 D-二聚体测定值Ⅲ~Ⅳ期明显高于Ⅰ~Ⅱ期,尤其是存在癌远处转移患者 D-二聚体升高更为显著。研究表明,血浆 D-二聚体水平与鼻咽癌病情有关,病情缓解时 D-二聚体水平降低,肿瘤发生转移时 D-二聚体水平升高,因此动态监测鼻咽癌患者血浆 D-二聚体水平变化,有利于鼻咽癌患者病情的判断和疗效观察^[40]。

Ay 等^[41]试图通过研究 D-二聚体和凝血酶原片段来预测癌症相关的静脉血栓。发现均可单独用来预测胰腺癌患者是否会产生静脉血栓。Sodeck 等^[42]研究发现 D-二聚体水平的检测可以排除急性主动脉瘤的诊断,其敏感性达到 90%。然而因为急性主动脉瘤是一种威胁生命的疾病,D-二聚体水平的检测不应作为诊断该病的惟一依据,应结合其他检查共同确诊。

3 结 语

恶性肿瘤患者大多伴有凝血和纤溶的异常,血浆中 D-二聚体往往升高,各种恶性肿瘤阳性率虽有差别,但差异无统计学意义,这说明恶性肿瘤患者普遍存在血浆中 D-二聚体升高的情况。因此,临床检测血浆中 D-二聚体对多种恶性肿瘤的辅助诊断是有帮助的。对于癌症患者的高凝或易栓状态,早期发现不仅可避免或减少血栓形成或 DIC 出现,而且对于控制肿瘤的生长和转移也有意义。从临床观察来看,部分晚期肿瘤患者并非死于原发病,而是死于并发症,在并发症中不明原因的一个或多个脏器的功能衰竭占有相当比例,例如顽固性低血压或休克,持续少尿或无尿,顽固性呼吸衰竭,心功能衰竭等,并且不少患者在临终前皮肤有瘀点或瘀斑,因此,可以认为晚期肿瘤患者临床上存在一个慢性弥漫性血管内凝血的发展过程。可见血浆 D-二聚体水平对于恶性肿瘤患者的预后和疗效观察有着重要的意义。因此,动态监测血浆 D-二聚体水平,及时给予抗凝药物的治疗,可使患者减少并发症。

总之,恶性肿瘤患者血浆 D-二聚体的变化与其疾病的严重程度及预后明显相关,D-二聚体的检测有助于病情的判断与预后估计及治疗。由于血浆 D-二聚体的检测方法简单、快速,能满及时为临床提供可靠的信息,可动态观察其水平的变化,是体内凝血、纤溶状态的一个常用指标。另外,采用抗凝药、抗血小板药和溶栓药,可以改善患者的高凝状态,是否可抑制肿瘤细胞的生长和转移,有待进一步研究。

参考文献

- [1] Kaneko T, Wada H. Evaluation of FDP and D-dimer for the diagnosis of DIC[J]. Rinsho Byori, 2011, 2(147): 79-83.
- [2] Lowe GD. Fibrin D-dimer and cardiovascular risk[J]. Semin Vasc

- Med, 2005, 5(4): 387-398.
- [3] 李兴国, 刘丽云, 仲伟香, 等. 肺癌患者神经元烯醇化酶与 D-二聚体的结果分析[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(1): 74-75.
- [4] Moheimani F, Jackson DE. Venous thromboembolism; classification, risk factors, diagnosis, and management[J]. ISRN Hematol, 2011; 124610.
- [5] Deepak G, Anirban C, Gregory L. Thrombotic complication sandthrom boprophy laxisinbreast and gynaecological malignancies[J]. Obstet Gynecol, 2005, 17(1): 13-20.
- [6] Sobel BE, Hardison RM, Genuth S, et al. Profibrinolytic, antithrombotic, and antiinflammatory effects of an insulin-sensitizing strategy in patients in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial[J]. Circulation, 2011, 124(6): 695-703.
- [7] Kono T, Ohtsuki T, Hosomi N, et al. Clinical characteristics of ischemic stroke in elderly patients with cancer[J]. Nihon Ronen Igakkai Zasshi, 2011, 48(1): 57-62.
- [8] John A. Cancer and venous thromboembolism; scope of the problem [J]. Cancer Control, 2005, 12(1): 5-11.
- [9] 黄希芬, 裴文仲. D-二聚体在恶性肿瘤预后中的意义[J]. 实用心脑血管病杂志, 2009, 17(8): 704-705.
- [10] 刘旭峰, 叶剑飞. 血浆 D-二聚体与结直肠癌转移的关系[J]. 临床医学, 2009, 29(12): 103-104.
- [11] Tomimaru Y, Yano M, Takachi K, et al. Plasma D-dimer levels show correlation with number of lymph node metastases in patients with esophageal cancer[J]. Am Coll Surg, 2006, 202(1): 139-145.
- [12] 黄晟. 肺癌患者测定血浆 D-二聚体的临床意义[J]. 浙江实用医学杂志, 2002, 7(3): 136.
- [13] 孙德军, 马同英, 李华贵, 等. NSE、CEA、IL-6R、D-二聚体水平联合检测肺癌的实验研究[J]. 中国医药导刊, 2008, 10(1): 124-126.
- [14] 王哲, 付军科, 刁冬梅, 等. 术前 D 二聚体水平可以预测非小细胞肺癌患者术后 1 年内预后不良[J]. 中国肺癌杂志, 2011, 14(6): 534-537.
- [15] 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.
- [16] Buccheri G, Torchio P, Ferrigno D. Plasma levels of D-dimer in lung carcinoma; clinical and prognostic significance[J]. Cancer, 2003, 97(12): 3044-3052.
- [17] Gang Xu, Zhang XY, Huang W. Relationship between plasma D-dimer levels and clinicopathologic parameters in resectable colorectal cancer patients[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(6): 922-923.
- [18] 江秀娟. 671 例肿瘤患者血浆 D-二聚体检测结果回顾性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2008, 18(12): 2642-2645
- [19] 胡志德, 王璐璐, 赫慧楠, 5 种恶性肿瘤患者血浆 D-二聚体阳性检出率比较[J]. 血栓与止血学, 2006, 12(6): 262-263.
- [20] 范凝芳, 晋建华, 范鸿燕. 消化系统恶性肿瘤患者血浆 D-二聚体的检测与分析研究[J]. 中国药物与临床, 2009, 9(11): 1136-1137
- [21] Tseng CS, Lo HW, Chen PH, et al. Clinical significance of plasma D-dimer levels and serum VEGF levels in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatogastroenterology, 2004, 51(59): 1454-1458.
- [22] 李宏波. D-D 二聚体检测在肝病诊治中的意义[J]. 浙江预防医学, 2007, 19(6): 85-87.
- [23] Spadaro A, Tortorella V, Morace C, et al. High circulating D-dimers are associated with ascites and hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(10): 1549-1552.
- [24] 晋颖. 肝硬化、肝癌患者临床分期与血浆中 D-二聚体检测及临床意义[J]. 中华现代内科学杂志, 2007, 4(2): 76-77.
- [25] Mytnik M, Stasko J, Mistuna D, et al. Malignant tumours of colon and rectum from the blood clotting view[J]. Bratisl Lek Listy, 2011, 112(11): 630-633.
- [26] Mochizuki S, Yoshino T, Kojima T, et al. Therapeutic significance of a D-dimer cut-off level of $>3 \mu\text{g/mL}$ in colorectal cancer patients treated with standard chemotherapy plus bevacizumab[J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40(10): 933-937.
- [27] Blackwell K, Hurwitz H, Lieberman G, et al. Circulating D-dimer levels are better predictors of overall survival and disease progression than carcinoembryonic antigen levels in patients with metastatic colorectal carcinoma[J]. Cancer, 2004, 101(1): 77-82.
- [28] Pedrazzani C, Cerullo G, Marrelli D, et al. Is circulating D-dimer level a better prognostic indicator than CEA in resectable colorectal cancer? Our experience on 199 cases[J]. Int J Biol Markers, 2010, 25(3): 171-176.
- [29] Kilick 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.
- [30] Hyuk-Chan K, Sung YO, Suae L. Plasma levels of prothrombin fragment F1 + 2, D-dimer and prothrombin time correlate with clinical stage and lymph node metastasis in operable gastric cancer patients[J]. Jap J Clin Oncol, 2008, 38(1): 2-7.
- [31] Jiao X, Qian J, Yu G. The relationship between level of plasma D-dimer and survival time in metastatic gastric cancer patients[J]. Chin-Ger J Clin Oncol, 2011, 10(8): 562-564.
- [32] Aliustaoglu M, Yumuk PF, Gumus. M, et al. D-dimer-can it be a marker for malignant gastric lesions? [J]. Acta Oncol, 2004, 43(8): 770-771.
- [33] Khangarot SS, Gupta N, Goswami B. Correlation of D dimer and factor VIII levels with histopathology in patients with breast carcinoma[J]. Cancer Biomark, 2010, 7(6): 305-314.
- [34] Batschauer AP, Figueiredo CP, Bueno EC, et al. D-dimer as a possible prognostic marker of operable hormone receptor-negative breast cancer[J]. Ann Oncol, 2010, 21(6): 1267-1272.
- [35] 何雯. 白血病患者血浆 D-二聚体含量的测定及其临床意义[J]. 中国现代医生, 2008, 46(21): 102-103.
- [36] Aue G, Nesonlozier J, Tian X, et al. Inflammation, TNF α and endothelial dysfunction link lenalidomide to venous thrombosis in chronic lymphocytic leukemia[J]. Am J Hematol, 2011, 86(10): 835-840.
- [37] 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.
- [38] Deme D, Ragán M, Kalmár 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.
- [39] Hoke M, Dieckmann K, Koppensteine R, et al. Prognostic value of plasma d-dimer levels in patients with glioblastoma multiforme Results from a pilot study[J]. Wien Klin Wochenschr, 2011, 123(7/8): 199-203.
- [40] 张弘, 刘陶文, 莫碧媛, 等. 鼻咽癌患者血浆 D-二聚体水平测定的

临床价值[J]. 华夏医学, 2009, 22(1): 55-56.

[41] Ay C, Vormittag R, Dunkler D. 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.

[42] Sodeck G, Domanovits H, Schillinger M, et al. D-dimer in ruling out acute aortic dissection: a systematic review and prospective cohort study[J]. Eur Heart J, 2007, 28(24): 3067-3075.

(收稿日期: 2012-01-11)

• 综 述 •

类鼻疽伯克霍尔德菌感染临床诊断与治疗研究进展

诸葛宝忠¹, 朱德全¹, 邱晓丽¹ 综述, 冯尚彩² 审校

(1. 山东省临沂市人民医院临床检验中心 276003; 2. 临沂大学山东省鲁南中药材资源开发工程技术研究中心, 山东临沂 276003)

关键词: 伯克霍尔德杆菌, 类鼻疽; 诊断; 治疗; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.15.027

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)15-1853-04

类鼻疽菌是人兽共患病类鼻疽的病原体。1911 年 Whitmore 首先在缅甸仰光发现了该病, 直到 20 世纪 70 年代初, 美军在越南战争中因该病遭受严重损失后, 才引起重视。类鼻疽在我国的分布北至福建莆田, 南至海南三亚, 包括海南、广西、广东、福建、香港、台湾等省区。类鼻疽菌在自然界存在于地方流行区的浅水(死水)和土壤中, 特别多见于稻田^[1], 潮湿的石油中类鼻疽博克霍德菌生存率 9%~18%^[2], 未消毒的地下水 55 份中 18 份培养阳性, 阳性率 33%^[3], 在 pH3~4、含有 4% 盐水的表面或雨水中存活, 并发生形态学的变化, 可自然播散造成暴发流行^[4], 40 份来自稻田湿泥标本, 检出类鼻疽伯克霍尔德菌 12 株, 检出率 30%, 对头孢他啶、亚胺培南、阿莫西林/克拉维酸、氯霉素、强力霉素和复方新诺明敏感^[5]。

类鼻疽菌为两端钝圆、两极浓染、无芽孢的革兰阴性杆菌。该菌生长营养要求不高, 在普通肉汤琼脂上生长良好; 在胰酶大豆培养基平板上培养 24 h, 出现圆形隆起、表面光滑、半透明菌落, 直径约 1 mm, 培养 48 h 后, 呈表面褶皱、黄褐色、粗糙型菌落, 直径达 1.5 mm 以上; 在血琼脂上缓慢溶血, 菌落周围有溶血环。培养物有特殊霉臭味。

类鼻疽菌根据热敏感性抗原的有无, 分为血清 I 型和 II 型。血清 I 型具有热敏感性抗原和耐热抗原, 主要分布于亚洲; II 型仅有耐热抗原, 主要分布于澳大利亚和非洲^[6,7]。我国军事医学科学院研究人员用 Sephadex 200 从一株具有热敏感性抗原的菌株纯化出该抗原, 用双向琼脂扩散试验证明了我国大部分菌株为血清 I 型^[7]。另一种分型方法是把能否利用 L-阿拉伯糖(arabinose, Ara)作为分型的依据, 将其分为 Ara- 和 Ara+ 菌株。不能利用 Ara 者为 Ara-, 一般为有毒株, 几乎所有临床分离株和大部分动物分离株均属 Ara-; 反之为 Ara+, 一般为无毒株, 主要分离于环境和部分动物中^[8-9]。Heiss 等^[10]首次报道该致病菌表达 2 个不同结构的 6 脱氧庚烷 3)-2-O-Ac-b-D-6dHepp-(3)-a-D-Manp-。

1 危害

该病主要流行于东南亚(泰国、越南、马来西亚等)和澳大利亚北部, 在中美洲、加勒比地区、中东、南亚和非洲等一些国家和地区也时常有病例报道。我国类鼻疽疫源地主要位于北纬 25° 以南的亚热带地区, 包括海南、广东、广西、福建、香港和台湾等省区。海南的环岛周边地带和广东的雷州半岛是我国类鼻疽菌分离率最高的两个地区。2003 年广东医学院附属医院对雷州半岛地区寒战发热患者血标本进行了检测, 共鉴定出

42 例类鼻疽患者, 其中死亡 25 例, 死亡率为 59.5%; 2003~2005 年海南医学院附属医院共检出 12 例类鼻疽病例, 死亡 8 例; 新加坡卫生部报道, 2004 年 1~7 月份共有 24 人死于类鼻疽, 病死率 40%, 远远高于 SARS 和禽流感; 2005 年台湾南部由洪水冲刷泛引起类鼻疽疫情局部暴发, 20 人发病, 7 人死亡; 2008 年北京奥运会期间发现 1 例输入性类鼻疽病例。此外, 类鼻疽菌对动物的感染谱较为广泛, 与人有密切关系的动物如马、牛、羊、猪、犬、猫、鸟类等均有病例报道。1970 年法国巴黎各个动物园和赛马场发生类鼻疽疫情, 大量动物死亡或扑杀处理, 此外还造成 2 人感染死亡。针对此次暴发, 法国政府花费了大量代价, 但环境污染依然持续多年。动物类鼻疽的暴发或流行不仅会带来严重的经济损失, 更是一个不容忽视的公共卫生问题。

人群对该病普遍易感, 主要经口、鼻和皮肤、黏膜的伤口或吸入气溶胶而感染。一般认为吸入 10~100 个细菌就足以使人发病。其临床症状表现多样, 分为急性败血症型、亚急性型、慢性型和亚临床型^[11-12]。该病病死率高, 泰国东北部高达 50%, 澳洲为 19%, 其中急性败血症型病死率高达 90% 以上, 而且该病易复发和重感^[13]。此外, 该病潜伏期长短不一, 急性或暴发性类鼻疽潜伏期为 4~5 天, 慢性类鼻疽 3 个月至 15 年或更长。在侵越美军中有 9% 的亚临床型病例, 回国后相继发病, 其中最长的潜伏期为 26 年, 故类鼻疽菌有定时炸弹之称。类鼻疽博克霍德菌 25 °C 蒸馏水中可存活 16 年^[14], 澳大利亚报道鸟感染类鼻疽博克霍德菌后可传播此病^[15]。

由于类鼻疽菌的高致病性和强抵抗力以及易获取、好培养和易传播的特性, 具有被敌对势力、恐怖分子和邪教组织所利用发动生物恐怖袭击的潜在危险, 目前美国疾病预防控制中心将其列为 B 类生物恐怖剂。

2 临床诊断和实验室检测

2.1 流行病学 有患者接触史, 或生活在疫区, 或参与过该菌研究。

2.2 临床表现 急性败血症型患者常见于糖尿病患者, 表现有寒战、高热、气喘、胸痛、腹痛、肌痛、咳脓血性痰, 以及不同部位脓疡形成的症状和体征。亚急性症状变化多, 类似支气管炎、肺结核、肾盂肾炎、膀胱炎、骨髓炎或皮下脓肿。慢性型患者常有类似空洞肺结核表现。

2.3 实验室检查 (1) 细菌培养: 细菌分离培养是类鼻疽诊断的金标准。采集患者的血、分泌物、脏器标本或现场采集