

肺癌相关肿瘤标志物检测的应用进展

肖艳虹, 伊 晟, 李 曼 综述, 陈兴国 审核

(天津市泰达医院检验科/天津医科大学泰达临床学院, 天津 300457)

关键词: 肺癌; 肿瘤标志物; 联合检测; 鉴别诊断**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.06.024**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2016)06-0776-04

肺癌是当今高发率和病死率的恶性肿瘤,随着近几年我国城市污染的加重,特别是环境中 PM_{2.5} 水平持续维持高位而呈逐年递增的趋势。肺癌患者早期症状不明显,尤其大多数周围型肺癌的病灶较为隐匿,组织病理学、细胞学和影像学敏感性不高,导致一旦确诊,已非早期,造成肺癌患者 5 年总的生存率低于 15%^[1-2]。肿瘤标志物(TM)是反映肿瘤存在的化学物质,它们有无需定位、可以定量、无创、能动态监测、易普及和推广等优点,对肿瘤的存在具有重要的提示意义^[3]。越来越多的血清 TM 成为肺癌早期诊断研究的热点引起临床医生的关注。本文就近年来 TM 在肺癌临床应用进行综述如下。

1 血清肿瘤标志物在肺癌中的表达及其功能

1.1 癌胚抗原(CEA) CEA 是传统的非特异广谱 TM,近年来已公认可以作为非小细胞肺癌(NSCLC)的 TM 之一^[4]。临床报道^[5-7],肺腺癌阳性率最高达 80%以上,CEA 水平与临床分期呈正相关($P < 0.05$),分期越高其水平越高。肺腺癌细胞能直接产生 CEA,在肺腺癌患者的胸腔积液、脑脊液中有更高的阳性表达,提示 CEA 可以作为生存期预测因子,与中枢神经系统转移有关。在术前检测 CEA 对预测 SCLC 术后早期复发意义较大,尤其不可手术的 NSCLC 如果 CEA 明显升高也能帮助预测有无远处转移^[8]。手术前 CEA 指数可以作为肺腺癌患者 5 年生存率的独立预测因子^[9]。

1.2 神经元特异性烯醇化酶(NSE) NSE 是 SCLC 抗原,正常人血清 NSE 水平小于 12.5 $\mu\text{g/L}$ 。有报道在小细胞肺癌(SCLC)中有过量的 NSE 表达^[10]。在缓解期,80%~96%的患者 NSE 含量正常,如 NSE 升高则提示复发。SCLC 最常表现出有神经分泌性质的肿瘤,尤其在肿瘤扩散时,NSE 水平增高会很明显。SCLC 患者,首轮化疗后 24~72 h 内,由于肿瘤细胞的分解,NSE 会呈一过性升高^[11]。NSE 可用于评估 SCLC 患者的预后情况治疗的有效性和相关病因,诊断灵敏度 93%,阳性预测值 92%,目前 NCCN 指南推荐 NSE 可用作 SCLC 的疗效评价。

1.3 胃泌素前体释放肽片段(Pro-GRP) Pro-GRP 是胃泌素释放肽(GRP)的前体,SCLC 可产生 pro-GRP,被认为是 SCLC 的特异性诊断指标^[12]。另有报告 NSE 在 SCLC 的敏感性为 42.10%^[13],而 Pro-GRP 的敏感性高达 50.30%,其敏感性优于 NSE,pro-GRP 是 SCLC 早期首选肿瘤标志物,其特点:(1)针对 SCLC 的特异性非常高;(2)较早期病例有较高的阳性率;(3)健康者与患者血中浓度差异很大,因而检测的可靠性很高。Pro-GRP 对肺癌的鉴别诊断、组织分型具有较高的医学价值。当 Pro-GRP 大于 24.00 ng/L 时应高度怀疑肺部肿瘤。与 NSE 比较,Pro-GRP 是一个敏感度更高、特异性更强的 SCLC

临床标志物。NCCN 指南推荐 Pro-GRP 可用作 SCLC 的疗效评价。

1.4 细胞角蛋白 19 的片段(CYFRA21-1) CYFRA21-1 是一种上皮来源性的广谱 TM,是 NSCLC 相关抗原。研究报告 CYFRA21-1 诊断鳞癌的灵敏度达 93.8%^[14-15]。肺鳞癌患者 CYFRA21-1 的血清浓度明显高于肺腺癌和 SCLC 患者。鳞状细胞癌患者动态监测 CYFRA21-1 能够较好地反映疗效的变化。疾病发展过程中,CYFRA21-1 的变化常常早于临床症状和影像检查。肺癌复发的危险很高(70%~90%),治疗后 TM 的水平在一定基础水平上有所升高是疾病复发的第一信号。Holdenrieder 等^[16]检测了 128 例 NSCLC 中肺鳞癌 CYFRA21-1 的阳性率为 70%,表明 CYFRA21-1 是目前鳞癌较好的筛查标志物。

1.5 鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag) SCC-Ag 是一种特异性很好而且是最早用于诊断鳞癌的 TM,主要参与调控肿瘤细胞的生长。血清 SCC-Ag 水平增高强烈提示 NSCLC 的存在,尤其是鳞状上皮细胞性肺癌。当 SCC-Ag > 0.73 ng/mL 时应高度怀疑肺部肿瘤。SCC-Ag 对肺癌敏感性低而特异性高,可作为鉴别肺癌与肺良性疾病的检测指标,提示作为筛查肺癌指标不理想。SCC-Ag 在血清中的半衰期很短,肺癌术后复发或转移时再度升高,并早于临床发现^[17]。早期正确分型能为肺癌提供有效的治疗方案,对预后有直接影响。

1.6 糖类抗原 125(CA125) CA125 是一类混合型肿瘤标志物,在许多疾病中均有升高,肺癌患者血清 CA125 有较高阳性率,其敏感性 30%~60%,特异性为 34%~67%^[18],当 CA125 > 35.26 U/mL 时应高度怀疑肺部肿瘤。血清 CA125 对 NSCLC 的诊断和预后具有参考价值,且 CA125 水平变化对晚期肺癌患者化疗效果的判断有帮助。王海燕等^[19]发现,肺癌组患者血清 CA125 含量明显升高(101.5 ± 39.7)mg/mL,阳性率达 43.7%(73/167)。肺腺癌患者血清含量和阳性率最高,分别达到(141.8 ± 53.9)mg/mL 和 60.0%(30/50)。CA125 在 NSCLC 中阳性率高,而且在预测化疗反应、评价复发等方面具有较高价值。

1.7 抗酒石酸酸性磷酸酶 5b(TRACP-5b) 临床肺癌的骨转移率为 30%~40%,1 年生存率为 40%~50%,中位生存时间为 6~10 月,是肺癌预后较差的原因之一^[20]。TRACP-5b 主要来源于破骨细胞,是 TRACP 的同工酶之一。TRACP-5b 具有降解骨基质中钙磷矿化底物的酶活性,当出现溶骨性损伤时,血中的 TRACP-5b 增高。故血清 TRACP-5b 水平可反映破骨细胞活性和骨吸收的状态,可用于监测肺癌等恶性肿瘤骨转移的疾病进程。朱宝等^[21]报道 40 例肺癌患者血清 TRACP-5b

水平骨转移组显著高于非骨转移组和正常对照组 ($P < 0.05$)。当然 TRACP 的结果与核医学骨显像相比其灵敏度和特异性均低,只是该指标对肺癌骨转移诊断具有一定帮助而已。

1.8 可溶性 B7-H3(sB7-H3) sB7-H3 在肺癌、前列腺癌、宫颈癌、胃癌等异常表达,尤其在肿瘤细胞增殖活跃期间,sB7-H3 高表达并大量入血。通过对肺癌患者 sB7-H3、CEA 和 CYFRA21-1 诊断效能进行统计分析,CYFRA21-1 的敏感性最高,sB7-H3 的特异性最高。由于 sB7-H3 是相对新型的肺癌标志物,目前在肺癌诊断方面的研究不多,在提高操作便捷性和降低成本情况下可广泛应用于体检人群肺癌的筛查^[22-23]。

1.9 去整合素-金属蛋白酶 8(ADAM8) 在 NSCLC 组织芯片检测中 ADAM8 的强阳性染色与疾病的进展和远处器官转移(IV 期)的患者身上 ADAM8 过表达的情况比疾病早期(I-III A 期)更要普遍^[24]。2013 年,Zhang 等^[25] 研究通过蛋白质印迹分析和基因敲除法等指出 ADAN8 对顺铂介导的细胞凋亡起到一定程度的保护作用。

1.10 肿瘤 M2 型丙酮酸激酶(TuM2-PK) TuM2-PK 是丙酮酸激酶的一个亚型,丙酮酸激酶是细胞代谢过程中重要的酶之一。肺癌患者显著升高的 TuM2-PK 的水平提示肿瘤进展性。随着肿瘤增长、期别的增加,血浆 TuM2-PK 的含量和阳性率也相应明显增高^[26]。新近研究证明,参与肿瘤细胞存活和生长的 TuM2-PK,在肿瘤细胞中呈明显过度表达,在肿瘤细胞的生长、转移和坏死过程中释放出来,对 NSCLC 血清检测到敏感性 71.64%(48/67),特异性 76.19%(112/147),准确性 74.77%(160/214)^[27]。

2 肺癌肿瘤标志物联合检查的临床应用

理想的 TM 应该具有以下特点:(1)特异度高,对肿瘤的准确性可达 100%;(2)敏感度高,能早期发现肿瘤;(3)在体液中的含量应与瘤体大小、临床分期密切相关;(4)半衰期短,可根据其水平监测疗效;(5)检测方法灵敏、操作简便、价格低廉^[28]。因此,多种 TM 联合检查能提高肺癌的早期辅助诊断率,为患者的治疗提供依据及更早的治疗时机,TM 在肺癌诊断中的最优组合成为研究的热点。

2.1 sB7-H3、CEA 和 CYFRA21-1 联合检查 Koshiishi 等^[26] 研究显示,CYFRA21-1 对鳞癌的敏感性(76.5%)较腺癌(47.8%)和 SCLC(42.1%)显著高($P < 0.01$),对比组之间的差异具有统计学意义。对 I~IV 期鳞癌患者的敏感性分别为 60%、88.7%、80% 及 100%。杨振强^[10] 对肺癌患者 sB7-H3、CEA 和 CYFRA21-1 水平与临床分期关系进行统计分析,肺癌组三项肿瘤标志物均显著地高于肺良性疾病组和健康对照组 ($P < 0.05$)、CYFRA21-1 敏感性为 66.18%,特异性为 90.0%。肺癌组患者的 sB7-H3 血清含量明显升高(101.5 ± 39.7) ng/mL,阳性率达 43.7%(73/167)。CEA 相对分子质量较大,在胸、腹腔积液中产生后不易进入血循环,积液中的 CEA 水平比血清更早更显著,有利于良、恶性胸腔积液的辅助诊断。另外,胸腔积液中的 CEA 检测亦能鉴别肺癌胸膜转移及胸膜间皮瘤所致的积液性质。

2.2 CEA、NSE、CYFRA21-1、SCC 和 LDH 联合检查 韩玲芳等^[11] 选取 361 例肺癌患者与正常对照组和肺部良性疾病患者比对,发生肺腺癌时,患者血清 CEA 含量高达(96.3 ± 42.1) ng/mL,CEA 敏感性为 45.8%,特异性为 90.0%,与对照组的差别有统计学意义($P < 0.01$);SCLC 患者的血清 NSE 含量达

(124.3 ± 50.5) ng/mL,阳性率达 66.7%(18/27);CYFRA21-1 在肺腺癌患者的血清含量和阳性率最高,分别达到(141.8 ± 53.9) ng/mL 和 60.0%(30/50)。SCC 在肺鳞癌患者的血清含量和阳性率最高,分别达到(36.9 ± 17.4) ng/mL 和 62.9%(39/62)。其结果与文献报道近似^[24]。

2.3 CEA、CA199、CA125、NSE、CYFRA21-1 和 SCC 联合检查 化疗是晚期肺癌患者最常用的治疗手段,陈阳平等^[29] 探讨 CEA、CA199、CA125、NSE、CYFRA21-1 和 SCC 血清肿瘤标志物对 111 例晚期肺癌一线化疗疗效的评估作用,NSCLC 占肺癌患者的 85% 以上,化疗前、后变化 20% 作为判断切值,证实了 CEA 和 CYFRA21-1 可以评估肺腺癌的疗效、SCC 可以评估肺鳞癌的疗效、NSE 可以评估 SCLC 的疗效、但 CA199 与 CA125 水平在肺腺癌、肺鳞癌和 SCLC 组化疗前、后的差异均无统计学意义($P > 0.05$),提示两者尚不能独立用于监测肺癌患者化疗疗效。蒙飞等^[30] 也有相同报道,其中,NSCLC 化疗的有效率约 50%~60%,SCLC 约 70%~80%。

2.4 NSE、CEA、CYFRA21-1、pro-GRP 和 SCC 联合检查 李丹等^[31] 共纳入 109 例 NSCLC 术前血清 SCC 水平正常者 83 例,异常者 26 例(23.9%),进行 SCC 水平与生存率分析,术前血清 SCC 正常组患者 5 年平均生存(49 ± 33.4) 月,累计生存率为 72.3%,血清 SCC 异常组 5 年平均生存(34 ± 24.6) 月累计生存率为 50.0%。SCLC 患者血清和胸水 NSE、pro-GRP 表达水平明显高于 NSCLC 患者。NSE、pro-GRP 免疫组化分析与血清和胸水 NSE、pro-GRP 定量分析诊断阳性率无统计学差异。SCLC 患者手术前缺乏病理组织材料时,可定量分析血清和胸水 NSE、pro-GRP 表达水平获得与免疫组化分析一致的诊断效果^[32]。CEA、NSE、CYFRA21-1 及支气管镜肺活检四项联合检查阳性检出率高于单项检测($P < 0.05$)。另外,杨士军等^[33] 报道 481 例 NSCLC 患者 NSE 的阳性率为 63.65%,当癌组织侵犯致胸膜,癌细胞合成并释放 TM 到胸腔的量增加,并在胸腔中聚集,其升高程度与癌细胞数量有关,滞留在胸腔的 TM 不易进入血液循环,不能被血液输送至肝脏代谢和灭活,所以其在血清中的浓度明显低于胸腔积液的浓度。NSE、CEA、CYFRA21-1、pro-GRP、SCC 已被编入美国国家科学院颁布的肺癌肿瘤标志物应用临床生化指南,可作为肺癌的预后标志物^[34]。

3 小 结

综上所述,在肺癌诊断试验技术细节中,考虑到联合项目越多,假阳性越高,费用越高,故建议临床疑为周围型肺部肿块或怀疑痕痕癌时,可以首选联合检测 CEA、NSE 和 CYFRA21-1。利用受试者工作特征 ROC 曲线,计算 ROC 曲线下面积,优化出具有合适敏感度和特异度的界限值,CYFRA21-1 检测 NSCLC 敏感性达 62.1%,特异性达 92.6%^[35]。随着对肺癌发生发展基础研究的不断深入,以及临床确证技术、检测技术的进步,TM 的应用价值不断被挖掘发现。采用基于液相芯片的流式荧光发光法(FFA)及电化学发光免疫分析法(ECLLA)检测肺癌患者血清 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 表达水平进行分析,两种检测方法学比对具有较好的相关性。流式荧光发光法检测 CEA、NSE 和 CYFRA21-1,仅需 10ul 血清样本便可在 2h 内得出结果,与 ECLLA 相比,除了快速、敏感、检测范围广泛,仅需少量血清即可检测多种指标的优势非常突出^[36]。采用特异性循环肺癌细胞(SCLCC)流式检测技术的同时对现用

于 NSCLC 相关肿瘤指标 CEA、NSE 及 CYFRA21-1 进行同步检测和比对分析,化疗两个周期后,在评价为治疗有效的患者组中,SCLCC、CEA、NSE 和 CYFRA21-1 的水平均有所下降,但只有 SCLCC 有显著意义,这也表明 SCLCC 检测技术优于目前临床上诊疗肺癌的常用指标^[37],该技术有助于微转移灶的早期发现,与 TM 相结合有利于提高敏感性和特异性,有助于对肿瘤转移,特别在肺癌的早期诊断、鉴别诊断、预后评估及指导靶向药物治疗是非常重要的^[38]。

参考文献

- [1] Vinikoor-ImLer LC, Davis JA, Luben TJ. An ecologic analysis of county-level PM2.5 concentrations and lung cancer incidence and mortality[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2011, 8 (6): 1865-1871.
- [2] 蒋贝兰, 沙杭. 肺癌血清肿瘤标志物的研究现状及进展[J]. *天津医药*, 2014, 42(4): 393-395.
- [3] 肖亚玲, 王薇, 何法霖, 等. 全国肿瘤标志物检测项目参考区间现状调查与分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2015, 38(5): 349-352.
- [4] Li X, Asmitananda T, Gao L, et al. Biomarkers in the lung cancer diagnosis: a clinical perspective[J]. *Neoplasma*, 2012, 59(5): 500-507.
- [5] 许峰, 吴翼伟, 章斌. 血清 IGF- I 及 CEA、CYFRA21-1、NSE 联合检测在肺癌诊治中的价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2012, 32(3): 205-209.
- [6] 潘炯伟, 曹卓. 肺癌的常见肿瘤标志物和基因检测进展[J]. *放射免疫学杂志*, 2013, 26(3): 292-296.
- [7] Higashi K, Sakuma T, Ito K, et al. Combined evaluation of preoperative FDG uptake on PET, ground-glass opacity area on CT, and serum CEA level: identification of both low and high risk of recurrence in patients with resected TI lung adenocarcinoma[J]. *Eur Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 36(3): 373-381.
- [8] Salsi V, Ferrari S, Ferraresi R, et al. HOXD13 binds DNA replication origins to promote origin licensing and is inhibited by geminin[J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(24): 5775-5789.
- [9] Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, et al. Prognostic significance of tumour marker index based on preoperative CEA and CYFRA21-1 in non-small cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(7): 3099-3102.
- [10] 杨振强. sB7-H3、CEA 和 CYFRA21-1 联检对肺癌的诊断价值[J]. *放射免疫学杂志*, 2013, 26(1): 65-68.
- [11] 韩玲芳, 王玲珑, 高树兴. 血清 CEA、NSE、CYFRA21-1、SCC 和 LDH 联检对肺良恶性疾病鉴别诊断的探讨[J]. *放射免疫学杂志*, 2013, 26(4): 416-418.
- [12] Molina R, Auge JM, Filella X, et al. Pro-gastrin-releasing peptide (pro-GRP) in patients with benign and malignant disease: comparison with CEA, CYFRA21-1 and NSE in patients with lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2008, 25(3): 1773-1778.
- [13] 穆朝东, 徐怡, 黄艳春. 6 种肿瘤标志物在肺癌诊断试验中的临床效能评价[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(23): 3142-3143.
- [14] 段永强, 罗鹏程, 陈曦, 等. 肺癌骨转移患者 TC-MDP 显像和鳞癌标志物对评估疗效临床研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2014, 21(5): 549-552.
- [15] Takahashi H, Kurishima K, Ishikawa H, et al. Optimal cutoff points of CYFRA21-1 for survival prediction in non-small cell lung cancer patients based on running statistical analysis[J]. *Anticancer Res*, 2011, 30(9): 3833-3837.
- [16] Holdenrieder S, von Pawel J, Dankelmann E, et al. Nucleosomes, ProGRP, NSE, CYFRA 21-1, and CEA in monitoring first-line chemotherapy of small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 14(23): 7813-7821.
- [17] Molina R, Auge JM, Esudero JM, et al. Mucins CA125, CA199, CA153 and TAG 72-3 as tumormarkers in patients with lung cancer: comparison with CYFRA21-1, CEA, SCC-Ag and NSE[J]. *Tumor Bio*, 2009, 30(6): 571-580.
- [18] 张毅敏, 夏文进. 肺癌患者血清 CA125 水平与肺癌转移的关系分析[J]. *浙江医学*, 2010, 31(5): 599-601.
- [19] 王海燕, 朱正学, 肖燕, 等. 非小细胞肺癌血清中 CA125、CEA 的浓度及意义[J]. *中国肺癌杂志*, 2009, (1): 97-100.
- [20] 朱韧, 徐建芳, 张海平, 等. 全身骨扫描在临床诊断肺癌骨转移中的作用[J]. *中国癌症杂志*, 2010, 20(5): 589-592.
- [21] 朱宝, 邵科晶, 袁航, 等. 全身骨扫描和血清 OPG、BSP 和 TRACP-5b 测定对肺癌骨转移的临床评价[J]. *放射免疫学杂志*, 2013, 26(5): 545-547.
- [22] Zhang G, Xu Y, Lu X, et al. Diagnosis value of serum B7-H3 expression in non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2010, 67(2): 345-349.
- [23] Cabrera-Alarcon JL, Carrillo-Vico A, Santotoribio JD, et al. CYFRA21-1 as a tool for distant metastasis detection in lung cancer[J]. *Clin Lab*, 2011, 57(12): 1011-1014.
- [24] 陈永康, 齐军. 肿瘤相关标志物研究进展[J]. *标记免疫分析与临床*, 2014, 21(5): 493-498.
- [25] Zhang W, Wan M, Ma L, et al. Protective effects of ADAM8 against cisplatin mediated apoptosis in non small cell lung cancer[J]. *Cell Biol Int*, 2013, 37(1): 47-53.
- [26] Koshiishi H, Sakamoto K, Yasuraoka T, et al. Two resected cases of pulmonary adenocarcinoma with intralobar metastasis diagnosed by the pathological diagnosis during the operation[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2011, 37(12): 2735-2737.
- [27] Hardt PD, Ewald N. Tumor M2 pyruvate kinase: a tumor marker and its clinical application in gastrointestinal malignancy[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2008, 8(5): 579-585.
- [28] Ozkumur E, Shah AM, Ciciliano JC, et al. Inertial focusing for tumor antigen-dependent and independent sorting of rare circulating tumor cells[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(47): 179-184.
- [29] 陈阳阳, 张洁, 徐国宾. 晚期肺癌患者一线化疗后 6 种血清肿瘤标志物水平的变化及意义[J]. *临床检验杂志*, 2015, 33(2): 124-129.
- [30] 蒙飞, 王恒, 梁鑫. 肿瘤标志物联合检测在非小细胞肺癌诊断中的应用价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(19): 2638-2643.
- [31] 李丹, 李翀, 张克新, 等. 血清鳞状细胞癌抗原对非小细胞肺癌患者预后判断的价值研究[J]. *临床检验杂志*, 2014, 32(5): 366-368.
- [32] 刘恩华, 马丽, 齐雅君. 小细胞肺癌患者胸水、血清中 NSE、pro-GRP 定量分析与免疫组化分析的诊断一致性评价[J]. *标记免疫分析与临床*, 2014, 21(6): 691-695.
- [33] 杨士军, 郑云会, 张金华, 等. 血清 CEA、NSE、CYFRA21-1 联合支气管活检对周围型肺癌的诊断价值[J]. *临床检验杂志*, 2014, 32(12): 912-914.
- [34] Yu D, Du K, Liu T, et al. Prognostic value of tumor markers, NSE, CA125 and SCC, in Operable NSCLC patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(6): 11145-11156.
- [35] 中华医学会检验分会, 卫生部临床检验中心, 中华检验医学杂志编辑委员会, 等. 肿瘤标志物的临床应用建议[J]. *中华检验医学*

杂志, 2012, 35(2): 103-116.

[36] Todenhofer T, Hennenlotter J, Aufderklamm S, et al. Individual risk assessment in bladder cancer patients based on a multi-marker panel[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139(1): 49-56.

[37] 吴传勇, 薛剑, 徐淑君, 等. 流式荧光法检测 CEA、CYFRA21-1 和 NSE 的应用评价[J]. 临床检验杂志, 2014, 32(2): 95-97.

[38] 王加, 潘世扬, 张炳峰, 等. 特异性循环肺癌细胞流式检测参考区间的建立及在非小细胞肺癌化疗中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(1): 45-48.

(收稿日期: 2015-11-28)

• 综 述 •

血浆 D-二聚体检测的临床应用价值

石恩荣 综述, 周格琛 审校

(柳州市工人医院检验科, 广西柳州 545005)

关键词: 血浆 D-二聚体; 检测; 应用价值

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.06.025

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)06-0779-02

D-二聚体是交联纤维蛋白通过纤溶酶降解产生的最终产物, 其抗原性较强, 浓度的升高是体内纤溶系统的激活和血栓形成的证据之一, 也是临床上溶栓治疗疗效观察的重要指标。目前, 随着方法学的不断更新, 血浆 D-二聚体的检测已广泛应用于多种疾病的诊断, 对临床上的许多疾病的早期诊断, 疗效监测和预后评估有重要的临床价值, 受到临床越来越多的重视。该文对 D-二聚体的检测在静脉血栓栓塞疾病的形成, 心脑血管疾病, 弥散性血管内凝血(DIC), 恶性肿瘤等疾病的诊断和疗效监测, 病情的观察及预后的临床应用价值进行综述。

1 D-二聚体的产生

D-二聚体是交联纤维蛋白通过血浆纤溶酶作用形成的一种特异性代谢产物, 体内浓度的升高是继发性纤溶的特异性指标^[1]。在血栓的形成过程中纤维蛋白原通过凝血酶作用形成不稳定的血浆纤维蛋白单体, 它们之间以非共价键结合, 在Ⅲa 和 Ca²⁺ 作用下, 经 r 键结合形成不溶性的和稳定的交联纤维蛋白聚合物^[2], 交联纤维蛋白通过纤溶酶作用, 纤溶酶溶解酶降解血浆中的纤维蛋白凝块转变成多种可溶片段(X、Y、D、E 等碎片)^[3], 经 r 链的交联形成 r 键链结的两个 D 片段即 D-二聚体。其相对分子质量为 180×10³, 半衰期为 8 h, 经肾脏代谢。因此, D-二聚体是血浆交联纤维蛋白的特异性代谢产物, 如果引起继发性纤溶活性增强时, 体内 D-二聚体浓度也相应升高, 是反映机体纤溶亢进和高凝状态分子标志物之一。

2 D-二聚体的检测方法

目前 D-二聚体的检测实质上是包含对 D-二聚体的纤维蛋白片段的测定, 有赖于单克隆抗体技术的发展。常用的检测方法包括乳胶凝集法, 胶体金免疫渗透法, 酶联免疫吸附法, 免疫比浊法。

2.1 乳胶凝集法 测定原理为血浆中的 D-二聚体与吸附 D-二聚体单抗的乳胶颗粒结合形成肉眼可见的凝集反应, 熊志刚等^[4]研究表明此方法操作简单, 快速适用于急诊快速检测。但是存在主观差异性, 灵敏度较低, 只能做筛查, 不适用于大批量的标本检测。

2.2 胶体金免疫渗透法 基于免疫滤渗实验原理 D-二聚体与滤过膜的单抗结合, 然后与胶体金偶联的 D-二聚体单克隆抗体发生反应后产生颜色变化, 再通过光度计定量检测结果^[5]。该方法不仅简单快速, 而且不受其他因素影响, 适用于单个或批量标本的及时定量检测。

2.3 酶联免疫吸附试验(ELISA) ELISA 是将 D-二聚体单

抗包被于固相载体上, 血浆中的 D-二聚体与包被在固相载体上的 D-二聚体抗体结合再与酶标记的 D-二聚体抗体结合形成复合物, 与底物显色后定量测定 D-二聚体, 颜色的深浅与 D-二聚体含量呈正相关。此方法不受 FDP、Fib、血红蛋白、胆红素等因素干扰, 因此结果更精确。但此方法操作时间长, 不适合急诊标本测定。但是已有改进的快速型进行单个标本的测定^[6]。

2.4 免疫比浊法 D-二聚体与吸附 D-二聚体特异性抗体的乳胶颗粒发生凝集反应, 在 405 nm 波长下检测透射光的强度的变化来测定 D-二聚体的含量。封莉等^[7]研究表明该方法检测快速, 稳定准确, 是由自动化仪器完成检测, 自动稀释, 具有较高的灵敏度和精密度, 可为临床提供准确可靠的数据, 便于临床诊断, 病情观察和用药监测。

3 D-二聚体的临床应用

3.1 VTE 的排除诊断 深静脉血栓(DVT)和肺栓塞(PE)称为静脉血栓栓塞(VTE), 是临床上常见的一种血栓性疾病。D-二聚体对 VTE 的早期排除诊断已在临床上广泛应用。VTE 患者体内血浆 D-二聚体浓度明显高于正常健康组, 表明患者存在继发性纤溶亢进和血栓的形成, 可作为排除静脉血栓栓塞的实验室检测方法^[8]。因此 D-二聚体检测阴性可以有效排除血栓性栓塞疾病, 而不必进行进一步检查。若 D-二聚体阳性则须进一步影像学检查以明确诊断^[9]。张健华等^[10]研究表明检测血浆 D-二聚体水平有助于临床对患者 VTE 形成的危险性进行监测, 对临床早期发现及预防具有重要的指导意义。

3.2 心、脑血管疾病 冠心病和脑梗是最常见的心脑血管疾病特别是急性心肌梗死和缺血性脑卒中, 心、脑血管疾病患者的 D-二聚体明显升高, 升高的程度与预后有直接关系。Charoensri 等^[11]研究结果表明冠心病患者 D-二聚体高于健康者。水平高低与心、脑血管硬化程度呈正相关且显示 D-二聚体可用于评估冠心病患者病变程度, 预测和预后。D-二聚体在急性心梗治疗上也有应用价值, 可指导溶栓。Matsumoto 等^[12]等研究表明, 急性脑卒中患者 D-二聚体水平升高与心、脑梗死范围呈正相关。临床上动态观察 D-二聚体的变化发现其水平高低和梗死范围有关而且和病情进展有关, 因此 D-二聚体含量的变化可以预测脑梗死范围和预后, 给临床进行积极干预, 预防复发有重要作用。研究显示, 急性脑梗患者 D-二聚体水平升高是快速诊断脑卒中的有效生化检测方法^[13]。