

· 论 著 ·

骨代谢指标结合全身骨显像在肿瘤骨转移早期诊断中的临床价值*

彭 东¹, 刘学芬^{2△}, 刘徽婷¹, 何 燕¹, 王荣辉¹, 黄德娟¹, 潘 科¹, 徐可为¹

(重庆三峡中心医院: 1. 核医学科; 2. 肿瘤科, 重庆 404000)

摘 要:目的 探讨骨代谢指标 N 端骨钙素(N-MID)、总 I 型前胶原氨基末端肽(TP1NP)和 I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β-CTx)结合全身骨显像在肿瘤骨转移早期诊断中的临床价值。方法 根据全身骨显像将 210 例恶性肿瘤患者分为无骨转移组(45 例)和骨转移组(165 例), 采用 Soloway 分级将骨转移组病例分为 4 级(0~Ⅲ级), 用电化学发光法检测血清 N-MID、TP1NP 和 β-CTx 水平, 并与 30 例健康对照组比较分析。结果 恶性肿瘤骨转移组血清 N-MID、TP1NP 和 β-CTx 水平明显高于无骨转移组及健康对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 恶性肿瘤骨转移组中随着转移病灶数目的增加, 血清 N-MID、TP1NP、β-CTx 水平逐步增高且与病情进展呈正相关。ROC 曲线分析显示, 血清 N-MID 诊断肿瘤骨转移截断值为 17.59 ng/mL, 灵敏度 70.3%, 特异度 88.9%, ROC 曲线下面积 0.831; 血清 TP1NP 诊断肿瘤骨转移截断值为 43.04 ng/mL, 灵敏度 78.2%, 特异度 95.6%, ROC 曲线下面积 0.890; 血清 β-CTx 诊断肿瘤骨转移的截断值为 0.48 ng/mL, 灵敏度 73.9% 和特异度 93.3%, ROC 曲线下面积 0.869。结论 血清 N-MID、TP1NP 及 β-CTx 是反映恶性肿瘤骨转移骨代谢敏感、准确、简便的生化指标, 检测其水平能明显提高恶性肿瘤骨转移的诊断效率, 可结合全身骨显像检查早期诊断肿瘤骨转移。

关键词: N 端骨钙素; 总 I 型前胶原氨基末端肽; I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列; 全身骨显像; 骨转移

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.17.022

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)17-2395-04

Clinical value of serum N-MID, total TP1NP, β-CTx detection combination with whole-body bone scintigraphy in early diagnosis of bone metastasis in patients with malignant tumor*

PENG Dong¹, LIU Xuefen^{2△}, LIU Huiting¹, HE Yan¹, WANG Ronghui¹,

HUANG Dejuan¹, PAN Ke¹, XU Kewei¹

(1. Department of Nuclear Medicine; 2. Department of Oncology, Chongqing Three Gorges

Central Hospital, Chongqing 404000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical value of bone metabolism biochemical marker N-MID, TP1NP and beta-CTx combined with whole body bone scintigraphy in early diagnosis of bone metastasis of tumor. **Methods** The concentration of the 3 markers were measured by the electrochemical luminescence analysis method in 30 cases of healthy control group and 210 cases of patients with malignant tumor, which were divided into non bone metastasis group(45 cases) and bone metastasis group(165 cases). The bone metastasis group were divided into 4 grades(0—grade Ⅲ) by Soloway classification according to whole body bone imaging. **Results** The levels of serum N-MID, TP1NP and beta-CTx in 165 malignant tumor patients with bone metastasis were significantly higher than in 45 malignant tumor patients with bone metastasis and in 30 healthy control group, the difference was statistically significant($P<0.05$). With the increase of the number of metastatic lesions in the bone metastasis group, the serum levels of N-MID, TP1NP, and beta-CTx were increased gradually, and they were positively correlated with the progression of the disease. According to the analysis of ROC curve, the cut-off value, sensitivity and specificity in the diagnosis of tumor bone metastasis were 17.59 ng/mL, 70.3%, 88.9% for serum N-MID, 43.04 ng/mL, 78.2%, 95.6% for TP1NP, and 0.48 ng/mL, 73.9%, 93.3% for beta-CTx. Under the ROC curve(AUC) was 0.831 for serum N-MID, 0.890 for TP1NP, and 0.869 for beta-CTx. The sensitivity and specificity of three bone metabolic markers in the diagnosis of bone metastasis of malignant tumor were significantly higher. **Conclusion** Bone metabolism biochemical markers; Serum N-MID, TP1NP and beta-CTx for diagnosis of bone metastasis of malignant tumor are sensitive, accurate and simple, which can significantly improve the efficiency of diagnosis of bone metastasis, and can be combined with whole-body bone scintigraphy in early diagnosis of bone metastasis with malignant tumor.

Key words: N-mid Osteocalcin; total procollagen type I aminoterminal propeptide; cross-linked C-terminal telopeptide of type I collagen; whole-body bone scintigraphy; bone metastasis

骨骼是恶性肿瘤常见的转移部位, 晚期恶性肿瘤患者约 80% 可发现骨转移^[1]。转移性骨肿瘤可引起不同程度的骨痛及功能障碍, 是患者生活质量和生存期降低的重要原因。目前恶性肿瘤骨转移诊断主要依靠影像学方法。近年来人们逐渐关注骨代谢指标在恶性肿瘤骨转移中的临床应用。骨代谢指

标及细胞因子等体液指标能在一定程度上帮助临床弥补恶性肿瘤骨转移影像诊断的局限性^[2]。本文对恶性肿瘤伴随或不伴随骨转移患者的骨形成指标 N 端骨钙素(N-MID)、总 I 型前胶原氨基末端肽(TP1NP)和骨吸收指标 I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β-CTx)进行检测, 并结合全身骨显像结果进行比

* 基金项目: 重庆市万州区科技推广项目(201303036)。

作者简介: 彭东, 男, 副主任医师, 主要从事核医学影像诊断与治疗研究。△ 通信作者, E-mail: lxfpd@sina.com。

较分析,探讨上述骨代谢指标在肿瘤骨转移早期诊断中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2015 年 12 月在本院诊治的恶性肿瘤患者 210 例,其中男 122 例,女 88 例,年龄 20~83 岁,平均年龄为(58.6±11.3)岁,包括肺癌 82 例,乳腺癌 59 例,前列腺癌 46 例,其他恶性肿瘤 22 例(食管癌 8 例,肠癌 5 例,鼻咽癌 4 例,多发性骨髓瘤 2 例,肝癌 1 例,卵巢癌 1 例),所有患者肝肾功能正常。纳入标准及排除标准见文献[1]。入组患者根据全身骨显像分为恶性肿瘤骨转移组和无骨转移组。210 例恶性肿瘤患者临床特征见表 1,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。恶性肿瘤患者采用 Soloway 分级标准^[3],根据骨转移主要病灶数和程度,全身骨显像结果分为 4 级:0 级为正常骨显像或良性病变;Ⅰ级 1~2 个转移灶,每个病灶<1/2 脊椎体;Ⅱ级 3~5 个转移灶;Ⅲ级>5 个转移灶或全身病变。另选取同期本院健康体检者 30 例作为健康对照组,其中男 17 例,女 13 例,年龄为 22~54 岁,平均(38.0±9.3)岁。

		表 1 各组临床特征比较					
组别	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 (岁)	肺癌 (<i>n</i>)	乳腺癌 (<i>n</i>)	前列腺癌 (<i>n</i>)	其他 (<i>n</i>)
健康对照组	30	17/13	38.0±9.3	—	—	—	—
无骨转移组	45	29/16	59.9±10.3	16	14	11	4
骨转移组							
Ⅰ级	55	32/23	60.4±11.7	20	16	12	7
Ⅱ级	55	30/25	55.8±9.6	21	18	10	6
Ⅲ级	55	31/24	58.8±12.9	25	12	13	5

注:—表示无数据。

1.2 方法

1.2.1 全身骨显像检查 显像剂为^{99m}锝-亚甲基二磷酸盐

表 2 各组间骨代谢指标水平比较							
分组	<i>n</i>	N-MID(ng/mL)	<i>P</i> ₁	TP1NP(ng/mL)	<i>P</i> ₂	β-CTx(ng/mL)	<i>P</i> ₃
健康对照组	30	10.32±4.06	—	21.25±7.42	—	0.210±0.077	—
无骨转移组	45	12.88±4.72	0.487	28.61±10.93	0.760	0.297±0.119	0.739
骨转移组							
Ⅰ级	55	25.41±12.85	0.000	61.30±48.58	0.085	0.529±0.239	0.207
Ⅱ级	55	25.08±15.49	0.000	99.88±129.59	0.000	0.728±0.571	0.041
Ⅲ级	55	30.23±25.15	0.000	133.99±161.55	0.000	1.274±2.228	0.000

注:—表示无数据。

表 3 骨转移组骨代谢指标诊断肿瘤骨转移 ROC 曲线下面积(AUC)及相关性比较							
骨转移组	<i>n</i>	N-MID		TP1NP		β-CTx	
		AUC	OR	AUC	OR	AUC	OR
Ⅰ级	55	0.875	0.482	0.911	0.361	0.950	0.650
Ⅱ级	55	0.785	0.285	0.926	0.223	0.912	0.314
Ⅲ级	55	0.677	0.147	0.956	0.215	0.813	0.110

2.2 不同级别骨转移组骨代谢指标水平诊断骨转移的效能及相关性评价 N-MID、TP1NP、β-CTx 诊断恶性肿瘤骨转移的

(^{99m}Tc-MDP, 放化纯度>95%), 显像仪器为飞利浦公司 BrightView XCT 双探头单光子发射计算机断层仪(SPECT)/CT。患者于清晨 8:00—9:00 静脉注射^{99m}Tc-MDP 740 MBq, 嘱多饮水、排尿, 饮水 500~1 000 mL, 2~4 h 后行全身骨显像, 分别获得前、后位影像, 必要时行局部静态或断层融合显像, 观察病灶的数目、部位、形态、大小等。

1.2.2 骨代谢指标测定 清晨空腹, 于静脉注射^{99m}Tc-MDP 前抽取静脉血 2~3 mL, 立即分离血清, -20 ℃冰冻保存待测。血清 N-MID、TP1NP 和 β-CTx 水平检测采用电化学发光免疫分析法(ECLA), 仪器为罗氏公司 Cobas8000 型全自动电化学发光免疫分析仪及相关配套试剂, 定期标定, 常规质控在控。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 其中计数资料比较采用 χ^2 检验, 两组间计量资料比较采用 *t* 检验。健康对照组、无骨转移组和骨转移组间 N-MID、TP1NP、β-CTx 水平比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。无骨转移组及各级骨转移组间 N-MID、TP1NP、β-CTx 水平的比较采用 LSD-*t* 法。骨转移病灶数目与血 N-MID、TP1NP 及 β-CTx 水平采用 Pearson 相关分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 健康对照组、恶性肿瘤各组间 N-MID、TP1NP 及 β-CTx 水平变化测定 恶性肿瘤无骨转移组 N-MID、TP1NP 及 β-CTx 水平与健康对照组比较差异无统计学意义($P=0.487$ 、0.760、0.739); 恶性肿瘤骨转移组(Ⅰ~Ⅲ级) N-MID 水平明显高于健康对照组、无骨转移组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 骨转移组Ⅱ~Ⅲ级 TP1NP 及 β-CTx 水平明显高于健康对照组、无骨转移组, 差异有统计学意义($P<0.05$); Ⅰ~Ⅲ级各组间 N-MID 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。各组间骨代谢指标水平比较见表 2。

ROC 曲线见图 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”), 并计算三项指标的 AUC, 结果分别为 0.831、0.890 和

0.869;根据 ROC 曲线分析 N-MID、TP1NP、 β -CTx 诊断恶性肿瘤骨转移的截断值、灵敏度及特异度分别为 17.59 ng/mL、70.3%和 88.90%;43.04 ng/mL、78.2%和 95.6%;0.48 ng/mL、73.90%和 93.30%;结果表明三者对肿瘤骨转移诊断

效能较高。恶性肿瘤骨转移组中随着转移病灶数目的增加血清加 N-MID、TP1NP、 β -CTx 水平逐步增高且与病情进展呈正相关。I~Ⅲ级肿瘤患者各骨代谢指标诊断骨转移 AUC 及相关性、截断值、灵敏度及特异度比较见表 3、4。

表 4 骨转移组骨代谢指标诊断肿瘤骨转移截断值、灵敏度及特异度比较

骨转移组	n	N-MID			TP1NP			β -CTx		
		截断值 (ng/mL)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	截断值 (ng/mL)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	截断值 (ng/mL)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
I 级	55	18.80	79.1	83.3	45.41	79.1	91.7	0.30	95.3	83.3
Ⅱ级	55	21.99	53.3	100.0	36.57	97.9	75.0	0.42	85.1	87.5
Ⅲ级	55	21.80	61.2	83.3	60.68	83.7	100.0	0.68	73.5	100.0

2.3 典型病例 患者女,56 岁,乳腺癌术后,2014 年 1 月全身骨显像无转移,2014 年 7 月见肋骨及胸椎转移(I 级),2015 年 2 月见肋骨、胸椎、腰椎、髌骨、坐骨及股骨等多发骨转移(Ⅲ级),血清 N-MID、TP1NP、 β -CTx 从正常水平随疾病进展逐步增高。见图 2(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

3 讨 论

恶性肿瘤骨转移常可引起骨痛及功能障碍,严重影响患者生活质量和生存期。目前恶性肿瘤骨转移的诊断和疗效评估以影像学检查为主;X 线片虽检查特异度强,但灵敏度较低,当骨转移灶直径 $\geq 1\sim 2$ cm,局部脱钙量达 30%~50%,X 线才能发现缺损病灶,其灵敏度较 SPECT 和核磁共振成像(MRI)低^[4];全身骨显像可灵敏、直观、全面地反映出骨代谢的变化,但其缺点是特异度差;CT、MRI 适合全身骨显像阳性而 X 线阴性的患者明确病变,而正电子成像(PET)/CT 价格昂贵。目前研究表明,骨代谢生化指标检测骨转移的灵敏度、特异度较高,对协助诊断恶性骨转移程度具有辅助价值。骨代谢标志物是骨重塑的不同阶段由成骨细胞和破骨细胞产生、释放的蛋白质或骨基质降解产物^[5],在肿瘤骨转移中,骨的重塑过程明显加快,骨代谢率增高,骨代谢指标的改变明显早于影像学所发现的形态学改变,检测这些指标水平可早期发现各种骨代谢异常或进行相关疗效评价。

N-MID 是骨钙素被外周血中蛋白酶水解后的 N 端片断,是反映骨生成的特异度指标。TP1NP 反映的是 I 型胶原的沉积情况,作为一项骨形成标志物;在 I 型胶原的形成过程中,P1NP 被释放至细胞外间隙最终进入血液。 β -CTx 是骨组织细胞外基质 I 型胶原羧基端降解产物,是反应骨转移或骨吸收的特异度指标。本研究中恶性肿瘤不同级别骨转移组患者血清 N-MID 水平明显高于健康对照组与无骨转移组,差异有统计学意义($P<0.05$);I~Ⅲ级骨转移组间血清 N-MID 水平有逐渐上升的趋势,但各级间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

骨转移组Ⅱ~Ⅲ级 TP1NP 及 β -CTx 水平明显高于健康对照组、无骨转移组,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着恶性肿瘤患者病情进展,转移病灶增多,血清 N-MID、TP1NP、 β -CTx 三者水平明显升高且与病情发展呈正相关。ROC 曲线分析,血清 N-MID、TP1NP、 β -CTx 诊断肿瘤骨转移截断值、灵敏度、特异度分别为 17.59 ng/mL、70.3%、88.9%;43.04 ng/mL、78.2%、95.6%;0.48 ng/mL、73.9%、93.3%;AUC 分别为 0.831、0.890、0.869;说明血清 N-MID、TP1NP 及 β -CTx

诊断肿瘤骨转移的灵敏度、特异度较高。

金成禹等^[6]对 70 例恶性肿瘤患者和健康受检者血清骨钙素进行检测,结果提示骨转移组、非骨转移组和健康对照组血清骨钙素水平分别为(5.36 $\pm$ 1.97)、(2.54 $\pm$ 0.98)和(4.10 $\pm$ 1.05)ng/mL;骨转移组血清骨钙素水平高于非骨转移组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同骨转移程度的恶性肿瘤患者病灶数 ≤ 1 个的 19 例患者血清骨钙素水平为(2.04 $\pm$ 0.57)ng/mL,病灶数为 2~4 个的 28 例患者血清骨钙素水平为(5.30 $\pm$ 1.16)ng/mL,病灶数 ≥ 5 个的 23 例患者血清骨钙素水平为(6.254 $\pm$ 2.17)ng/mL;随着骨转移病灶数目的增多,患者血清中骨钙素水平也逐渐增高且各组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),与本文研究结果一致。迟戈等^[7]报道对 84 例恶性肿瘤患者依据骨显像结果,结合 X 线、CT 或 MRI 检查将患者分为无骨转移组 26 例和骨转移组 58 例,采用 Soloway 分级将骨转移组病例分为 4 级,检测血清 N-MID、 β -CTx 水平,结果显示 β -CTx 水平在骨转移组中明显高于无骨转移组,差异有统计学意义($P<0.05$),其诊断肿瘤骨转移的灵敏度为 58.6%,特异度 73.08%,低于本文结果,而 N-MID 水平在骨转移组中高于无骨转移组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

唐琼等^[8]报道对 92 例肺癌骨转移患者采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血 β -CTx 水平,结果显示肺癌伴骨转移的患者中(转移灶 <3 处为 58 例, ≥ 3 处为 34 例;溶骨型 68 例,成骨型 9 例,混合型 15 例)血清 β -CTx 水平随骨转移程度增加而增加,在骨转移部位 ≥ 3 处较骨转移部位 <3 处明显升高,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。 β -CTx 在溶骨性肺癌骨转移的灵敏度为 76.5%(52/68),特异度为 62.5%(15/24)。任丽等^[9]等报道乳腺癌骨转移患者血清骨钙素水平明显高于健康对照组及无骨转移组,并随骨转移病灶数目增加逐步增高,各组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),且与病情发展呈正相关;刘桂玲等^[10]研究发现肺癌骨转移组中 TP1NP 水平高于无骨转移组,均与本文研究结果一致。

Dean-Colomb 等^[11]报道对 164 例经病理学诊断的 I~Ⅲ期乳腺癌患者检测血清骨代谢指标,其中 55 例伴骨转移患者中血清 P1NP 水平为 12.8~212.0 ng/mL,平均 44.3 ng/mL;血清 P1NP 早期诊断乳腺癌骨转移的截断值 75.0 ng/mL,危害率(HR)2.7,95%CI 为 1.2~6.0($P=0.031$)。Garnero 等^[12]报道对 48 例前列腺癌患者(39 例伴骨转移,9 例无骨转移)检测血清骨钙素、总碱性磷酸酶(T-ALP)、骨特异性碱性磷

酸酶(BAP)、I 型胶原羧基端肽(PICP)、I 型胶原 C 末端肽(CTx),与 9 例前列腺良性增生及 355 例健康对照组比较,在前列腺癌伴骨转移患者中各骨形成及骨吸收指标明显高于前列腺癌无骨转移、良性前列腺增生及健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Lim 等^[13]对 58 例胃癌患者(其中 29 例有骨转移,29 例无骨转移)检测骨钙素和 CTx 水平,与健康对照组比较血清骨钙素、CTx 明显升高,但差异无统计学意义($P>0.05$);AUC 分别为 0.484 和 0.474,低于本文结果。

本文结果显示,恶性肿瘤骨转移患者血清骨形成指标 N-MID、TP1NP 及骨吸收指标 β -CTx 明显高于健康对照组及无骨转移组,并随骨转移数目增加逐步增高且与病情发展呈正相关,三者均能反映恶性肿瘤骨转移患者的病情变化,证明骨转移发生过程中成骨细胞活性和破骨细胞活性均增加,且与两者之间相互作用有关。临床上大部分恶性肿瘤伴发骨转移,骨胶原被降解破坏,骨的重塑过程明显加快,造成骨吸收增强,骨量减少。另外受损局部的部分小动脉开放致血管通透性增加,血液中的骨转换标志物水平升高。血清 N-MID、TP1NP 及 β -CTx 在诊断恶性肿瘤骨转移,具有较高的灵敏度及特异度,对骨转移性疾病的诊断和疗效评价中具有重要的参考意义。

综上所述,血清 N-MID、TP1NP 及 β -CTx 是反映恶性肿瘤骨转移骨代谢敏感、准确、简便的骨代谢生化指标,检查其水平能明显提高恶性肿瘤骨转移的诊断效率,可结合全身骨显像检查早期诊断肿瘤骨转移。

参考文献

[1] Zhao H, Han L, Wang Y, et al. Value of C-telopeptide-cross-linked Type I collagen, osteocalcin, bone-specific alkaline phosphatase and procollagen Type I N-terminal propeptide in the diagnosis and prognosis of bone metastasis in patients with malignant tumors [J]. Med Sci Monit, 2011, 17(11): 626-633.

[2] 吴晓徽, 陆汉魁. 骨代谢指标在肿瘤骨转移诊治中的应用 [J]. 肿瘤, 2007, 27(6): 505-507.

[3] Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, et al. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan [J]. Cancer, 1988, 61(1): 195-202.

[4] Erturan S, Yaman M, Aydin G, et al. The role of whole-

body bone scanning and clinical factors in detecting bone metastases in patients with non-small cell lung cancer [J]. Chest, 2005, 127(2): 449-454.

[5] Ramankulov A, Lein M, Kristiansen G, et al. Plasma osteopontin in comparison with bone markers as indicator of bone metastasis and survival outcome in patients with prostate cancer [J]. Prostate, 2007, 67(3): 330-340.

[6] 金成禹, 张彤, 马国华, 等. 骨钙素甲状旁腺素和碱性磷酸酶联检对恶性肿瘤骨转移的临床意义 [J]. 中国肿瘤临床, 2009, 36(9): 500-502.

[7] 迟戈, 魏海峰, 张延军. N-MID、 β -CTx 与肿瘤骨转移骨显像对比分析 [J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2007, 5(6): 411-413.

[8] 唐琼, 赵辉, 贾锐, 等. BAP 和 β -CTx 与肺癌骨转移进展程度的相关性 [J]. 中国肺癌杂志, 2013, 16(3): 144-147.

[9] 任丽, 陈瑛, 王晓蕊, 等. ICTP 和骨钙素在乳腺癌骨转移诊断中的临床应用 [J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(10): 960-962.

[10] 刘桂玲, 马仁龙, 万仁明, 等. 肿瘤及骨转换生化标志物联合检测对肺癌骨转移的诊断价值 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2015, 35(1): 63-64.

[11] Dean-Colomb W, Hess R, Young E, et al. Elevated serum P1NP predicts development of bone metastasis and survival in early-stage breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 137(2): 631-636.

[12] Garnero P, Buchs N, Zekri J, et al. Markers of bone turnover for the management of patients with bone metastases from prostate cancer [J]. Br J Cancer, 2000, 82(4): 858-864.

[13] Lim M, Kim N, Park H, et al. Bone alkaline phosphatase as a surrogate marker of bone metastasis in gastric cancer patients [J]. BMC Cancer, 2016, 16(4): 385-391.



(收稿日期: 2017-02-02 修回日期: 2017-04-02)

(上接第 2394 页)

[10] Baez A, Cochon L. Improved rule-out diagnostic gain with a combined aortic dissection detection risk score and D-dimer Bayesian decision support scheme [J]. J Crit Care, 2017, 37(1): 56-59.

[11] Weber T, Hogler S, Auer J, et al. D-dimer in acute aortic dissection [J]. Chest J, 2003, 123(5): 1375-1378.

[12] Ohlmann P, Faure A, Morel O, et al. Diagnostic and prognostic value of circulating D-Dimers in patients with acute aortic dissection [J]. Crit Care Med, 2006, 34(5): 1358-1364.

[13] Kario K, Matsuo T, Kobayashi H. Which factors affect high D-dimer levels in the elderly [J]. Thromb Res, 1991,

62(5): 501-508.

[14] Erden E, Karagöz A, Akyol P. When does a D-dimer test help make the diagnosis of aortic dissection [J]. Interv Med Appl Sci, 2013, 5(4): 193-195.

[15] Cui JS, Jing ZP, Zhuang SJ, et al. D-dimer as a biomarker for acute aortic dissection [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(4): 471.

[16] Peng W, Zhu QZ, Zhou XH, et al. A simple emergency prediction tool for acute aortic dissection [J]. Iran J Public Health, 2013, 42(10): 1085-1091.

(收稿日期: 2017-02-05 修回日期: 2017-04-05)