

联合检测 D-二聚体 IL-6 血管内皮生长因子及癌胚抗原对肺腺癌合并胸腔积液的诊断价值及其对患者预后的影响

姜海波 徐宇昊 徐大林

【摘要】目的 探讨联合检测 D-二聚体(D-Dimer)、白细胞介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子(VEGF)及癌胚抗原(CEA)对肺腺癌合并胸腔积液的诊断价值及对患者预后的影响。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月至 2018 年 12 月庐江县人民医院收治的 179 例肺腺癌患者临床资料,根据是否合并胸腔积液分为胸腔积液组(76 例)和非胸腔积液组(103 例)。对两组患者血清 D-Dimer、IL-6、VEGF 和 CEA 水平进行单因素和 logistic 回归分析,采用受试者工作特征曲线(ROC)对各项指标及其联合检测的诊断效能进行评价,通过 ROC 曲线分析联合检测概率的最佳诊断界值。**结果** 血清 D-Dimer、IL-6、VEGF 及 CEA 水平升高是肺腺癌患者发生恶性胸腔积液的危险因素。上述 4 项指标联合预测概率 AUC 为 0.930,相较于单个指标显著提升。血清指标高水平组(联合预测概率 ≥ 0.41)患者总有效率和生存时间低于低水平组(联合预测概率 < 0.41),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 肺腺癌合并胸腔积液患者血清 D-Dimer、IL-6、VEGF 及 CEA 水平明显升高,是胸腔积液形成的危险因素,可用于患者治疗效果和预后的评估。

【关键词】 D-二聚体;白细胞介素-6;癌胚抗原;血管内皮生长因子;胸腔积液;肺腺癌

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.02.013

恶性胸腔积液(malignant pleural effusions, MPE)是恶性肿瘤的常见并发症之一^[1]。MPE 多由恶性肿瘤侵犯胸膜导致,其中以肺腺癌转移性胸腔积液最为多见^[2]。研究^[3]发现,肺腺癌合并 MPE 患者病情往往较为严重,化疗反应差,预后不良。因此,早期对肺腺癌患者发生 MPE 的风险因素进行分析,对于评估患者病情严重性,采取个体化治疗方案,改善患者预后具有重要意义。促使肺癌患者 MPE 形成的因素复杂,其主要机制为恶性肿瘤进展转移至胸膜后,刺激胸膜引起炎症反应,引起壁层毛细血管通透性增加,大量液体渗出或淋巴管受阻,最终影响淋巴液回流所致。已有研究证实,白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、D-二聚体(D-Dimer)和癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)在促进炎症反应、增加血管通透性及促进恶性肿瘤进展中均发挥重要作用,可能导致了 MPE 的形成^[4-6]。然而,目前关于上述血清指标与 MPE 形成的相关性研究十分有限。本研究以肺腺癌患者作为研究对象,通过检测血清 IL-6、VEGF、D-Dimer 和 CEA 水平,采用单因素和 logistic 回归分析联合检测对患者发生 MPE 的诊断价值及预后影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 1 月至 2018 年 12 月庐江县人民医院收治的 179 例确诊为肺腺癌患者临床资料,依据是否合并有恶性胸腔积液分组,将合并有恶性胸腔积液的 76 例患者设为胸腔积液组,未合并有恶性胸腔积液的 103 例患者设为非胸腔积液组。其中,胸腔积液组男性 41 例(53.9%),女性 35 例(46.1%),平均年龄(68.66 ± 10.28)岁,平均体质量(58.17 ± 8.56)kg,平均病程(2.12 ± 0.78)年,TNM 分期均为Ⅳ期;非胸腔积液组男性 59 例(55.3%),女性 44 例(44.7%),平均年龄(71.22 ± 9.30)岁,平均体质量(60.24 ± 9.17)kg,平均病程(2.35 ± 0.61)年,TNM 分期Ⅲb 期 59 例(57.3%),Ⅳ期 44 例(42.7%)。两组患者性别、年龄、病程和体质量差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:①患者经支气管镜或肺穿刺活检诊断为肺腺癌,且符合由美国国家综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)制定的非小细胞肺癌相关诊断标准^[7];②TNM 分期:Ⅲb 或Ⅳ期,失去手术机会患者;③胸腔积液组患者胸腔积液中查见有脱落的肿瘤细胞,恶性胸腔积液临床诊断应符合《恶性胸腔积液诊断与治疗专家共

作者单位:231500 安徽合肥 庐江县人民医院呼吸与危重症科(姜海波,徐大林)

230601 安徽合肥 安徽医科大学第二附属医院呼吸与危重症科(徐宇昊)

通信作者:徐大林, xud401@sina.com

识》^[8]中的相关标准;③患者年龄≥18 周岁,入院后相关实验室检查结果等临床资料完整。排除标准:①患者合并严重的肝、肾或心脏基础性疾病;②患者入院时已行抗肿瘤治疗;③由其他原因导致的胸腔积液。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有入组患者均采取化疗,方案如下:注射用培美曲塞二钠(四川汇宇制药有限公司;规格:0.1 克/瓶;国药准字:H20173302)500 mg/m²,联合顺铂注射液(江苏豪森药业股份有限公司;规格:6 mL:30 mg)75 mg/m²,每 21 天为一个周期,在每周期的第 1 天给药,同时给予地塞米松、复合维生素、格拉司琼和甲氧氯普安进行预处理,并予水化、利尿处理。胸腔积液组患者在化疗基础上予以胸腔引流。

1.2.2 血清 D-Dimer、IL-6、VEGF 及 CEA 水平检测方法 所有患者于化疗前一天清晨空腹下于肘静脉常抽取静脉血 3~5 mL,血样静置 30 min 后,4℃ 下 1 000 r/min 离心 10 min,取血清,-80℃ 冰箱保存备用。采用乳胶增强免疫比浊法通过全自动学凝分析仪(日本 Sysmex CA7000 型)检测 D-Dimer 水平。采用酶联免疫吸附法测定 IL-6 和 VEGF 水平,检测试剂盒由上海纪宁生物制剂公司提供,全自动酶标仪由赛默飞世尔科技(中国)有限公司提供。采用化学发光免疫法检测 CEA,检测仪器和试剂盒均由美国雅培公

司提供。

1.2.3 研究方法 首先,对胸腔积液组和非胸腔积液组患者血清 D-Dimer、IL-6、VEGF 及 CEA 水平进行单因素分析;然后,对单因素分析具有统计学意义的变量进一步行二元 logistic 回归分析;最后,采用 MedCalc 19.0 软件对各指标和联合预测进行受试者工作特征(receiver operator characteristic curve, ROC)曲线分析,探讨各指标及指标联合预测胸腔积液的诊断效能和最佳诊断界值。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析。正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料采用频数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 代表差异有统计学意义。通过 MEDcalc 软件绘制联合指标预测的曲线下面积(area under curve, AUC),以 AUC > 0.5 作为有无预测价值的指标界点,AUC > 0.9 时认为具有较高的诊断价值。

2 结果

2.1 两组患者血清 D-Dimer 等指标单因素分析 胸腔积液组患者血清 D-Dimer、IL-6、VEGF 及 CEA 水平明显高于非胸腔积液组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者血清 D-Dimer、IL-6、VEGF 及 CEA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	D-Dimer(mg/L)	IL-6(ng/L)	VEGF(pg/mL)	CEA(μg/mL)
胸腔积液组	76	2.86 ± 0.75	14.17 ± 4.62	590.37 ± 116.05	30.08 ± 8.54
非胸腔积液组	103	2.51 ± 0.83	12.25 ± 4.11	540.06 ± 96.66	26.45 ± 10.77
<i>t</i> 值		2.904	2.930	3.159	2.428
<i>P</i> 值		0.004	0.004	0.002	0.016

注:IL-6 为白细胞介素-6,VEGF 为血管内皮生长因子,D-Dimer 为 D-二聚体,CEA 为癌胚抗原。

2.2 两组患者血清 D-Dimer 等指标 logistic 回归分析 进一步对两组患者血清 D-Dimer、IL-6、VEGF 及 CEA 水平指标进行二元 logistic 回归分析,结果发

现,血清 D-Dimer、IL-6、VEGF 及 CEA 水平升高与肺腺癌患者发生胸腔积液具有统计学相关性(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 logistic 回归分析结果

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	相关性	95% 置信区间	
						上限	下限
D-Dimer(mg/L)	0.606	0.218	7.747	0.005	1.833	1.196	2.807
IL-6(ng/L)	0.141	0.041	11.699	0.001	1.151	1.062	1.248
VEGF(pg/mL)	0.005	0.002	8.232	0.004	1.005	1.001	1.008
CEA(μg/mL)	0.046	0.018	6.531	0.011	1.047	1.011	1.085
常数项	-7.683	1.393	30.398	<0.001	<0.001		

注:IL-6 为白细胞介素-6,VEGF 为血管内皮生长因子,D-Dimer 为 D-二聚体,CEA 为癌胚抗原。

2.3 血清 D-Dimer 等指标对肺腺癌患者发生恶性胸腔积液的诊断价值分析 以血清 D-Dimer、IL-6、

VEGF 及 CEA 指标作为检验变量,将胸腔积液组和非胸腔积液组作为参考标准,对上述指标预测肺腺癌患

者发生胸腔积液进行 ROC 曲线分析,结果发现,D - Dimer、IL - 6、VEGF 及 CEA 的 AUC 分别为 0.838、0.790、0.733 和 0.697,而联合预测的 AUC 为0.930,相较于单个指标显著提升,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。经计算,D - Dimer、IL - 6、VEGF、CEA 及联合预测概率的最佳临界值分别为 2.78 mg/L、15.91 ng/L、528.64 pg/mL、21.61 μg/mL 和 0.41。见表 3 和图 1。

表 3 血清 D - Dimer、IL - 6、VEGF 及 CEA 指标的 AUC					
检测变量	AUC	标准差	P 值	95% 置信区间	
D - Dimer	0.838	0.029	<0.001	0.781	0.896
IL - 6	0.790	0.033	<0.001	0.725	0.855
VEGF	0.733	0.038	<0.001	0.659	0.808
CEA	0.697	0.039	<0.001	0.621	0.773
联合预测概率	0.930	0.018	<0.001	0.894	0.967

注:IL - 6 为白细胞介素 - 6,VEGF 为血管内皮生长因子,D - Dimer 为 D - 二聚体,CEA 为癌胚抗原。

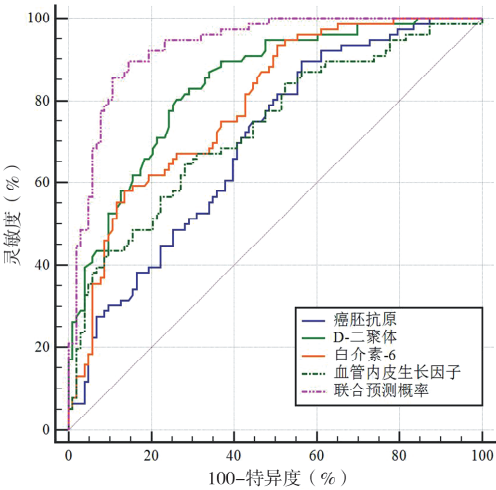


图 1 D - Dimer、IL - 6、VEGF 及 CEA 预测肺腺癌患者发生恶性胸腔积液的 ROC 曲线

3 讨论

MPE 是肺腺癌最常见并发症之一,约占 MPE 的 30%^[10]。国外研究^[11]表明,从 MPE 确诊开始计算,患者中位生存期仅为 3 ~ 12 个月,表明肺腺癌患者一旦出现胸腔积液肿瘤已经播散或进展至晚期,提示预后较差。邹华等^[12]对 438 例肺部恶性肿瘤合并 MPE 的治疗预后进行了分析,结果发现,从患者开始确诊 MPE 开始,患者总生存期为 8 个月,但 MPE 局部控制较好的患者总生存期明显高于难以控制的患者($P < 0.001$),该研究结果提示 MPE 能否得到有效控制是患者总生存时间的重要影响因素。因此,早期对肺腺癌患者发生 MPE 的风险因素进行分析,对于评估患者病情严重性,采取个体化治疗方案,改善患者预后具有重

要意义。

胸水在生理状态下由壁层和脏层胸膜的毛细血管通过压力梯度渗出至胸膜腔,再由胸膜腔内的淋巴循环系统吸收。既往认为淋巴回流受阻是恶性肿瘤患者发生 MPE 的主要形成机制。然而随着分子生物学的不断发展,发现 MPE 的形成涉及到多个病理过程,形成机制十分复杂,与患者的血流动力学变化、免疫系统活化及肿瘤微环境均具有密切关系^[13]。

VEGF 是由肿瘤细胞代谢过程中产生重要细胞因子,既往研究^[14]发现 VEGF 可由多种肿瘤细胞产生,在血管内皮细胞增殖和血管形成方面发挥着重要作用。本研究结果显示,相较于未并发 MPE 的肺腺癌患者,发生 MPE 患者的血清 VEGF 水平显著增高,是肺腺癌患者并发 MPE 的危险因素,提示 VEGF 可能在 MPE 的形成中发挥关键作用。近期有研究^[15]进一步表明,VEGF 还具有明显的扩血管作用,可通过破坏血管内皮细胞的完整性,导致细胞间隙增加使血管内膜的通透性增高。王园等^[16]研究证实,在肺腺癌患者中,VEGF 可促进 MPE 积累,其表达量与血管通透性呈正相关,这与笔者的研究结果较为一致。

研究^[17]发现,合并有 MPE 的肺癌患者存在着异常增强的纤溶活动,D - Dimer 作为纤溶过程中的重要标志物,D - Dimer 可能在促进 MPE 的形成发挥一定作用。本研究中,合并有 MPE 患者的血清 D - Dimer 水平显著高于不合并有胸腔积液的患者,ROC 分析提示 AUC 为 0.838,对胸腔积液发生具有较高的诊断价值。研究^[18]表明,恶性肿瘤合并胸腔积液患者血清中 D - Dimer 增高主要与肿瘤侵犯胸膜有关,在胸膜发生增厚和粘连过程中激活纤溶系统,而大量的纤维蛋白降解会导致其降解产物 D - Dimer 的累积。除此之外,本研究还发现,合并有 MPE 的肺腺癌患者血清 IL - 6 和 CEA 水平较不合并有 MPE 患者显著升高,是 MPE 形成的独立危险因素。IL - 6 作为机体功能最广泛的细胞因子之一,可通过 IL - 6/Stat3 通路调节组织因子(tissue factor,TF)的表达而促进 MPE 的形成^[19]。陈丽芳等^[20]研究发现,肺腺癌患者中的 TF 表达明显增多,国外研究^[21]进一步发现,TF 不仅促进细胞集落形成,引起肿瘤细胞的增殖和转移,还可增加血管通透性从而导致 MPE 的形成。CEA 是临床中常用的恶性肿瘤血清标志物,当肿瘤转移至胸膜时可导致其大量释放。本研究发现合并有 MPE 的患者 CEA 显著增高。CEA 引起胸 MPE 的具体机制尚不完全清楚,可能与肺部恶性肿瘤转移后血清 CEA 释放增加有关^[22]。另

外,本研究通过 ROC 分析,发现联合上述 4 项指标可显著提升对肺腺癌患者发生 MPE 的诊断效能,进一步根据联合预测概率的最佳诊断界值进行分组进行生存分析,上述指标与患者的治疗效果和预后存在显著相关。

综上所述,肺腺癌合并胸腔积液患者血清 D-Dimer、IL-6、VEGF 及 CEA 水平较不合并有 MPE 患者明显升高,是 MPE 形成的危险因素,可作为患者治疗效果及预后的重要参考指标。但本研究化疗方案单一,样本有限,尚需进一步的临床试验研究进行证实。

参考文献

- [1] 龙婧,郑琪,马婕群,等. 恶性胸腔积液治疗的研究进展[J]. 医学综述,2019,25(3):470-474.
- [2] 李金金,轩伟霞,张晓菊. 恶性胸腔积液产生的机制研究进展[J]. 国际呼吸杂志,2018,38(10):783-786.
- [3] 孙珍贵,臧蕾蕾,程玉生. 癌胚抗原水平与肺癌伴恶性胸腔积液患者生存时间的相关性分析[J]. 皖南医学院学报,2020,39(5):448-451.
- [4] 丁彦,周建荣,帅萍,等. VEGF、EGFR 及 CD40 检测在鉴别良恶性胸腔积液中的价值[J]. 中国医药导报,2019,16(20):141-144.
- [5] 王娟,陈颖,吕彦天,等. 血清 CEA、胸腔积液/血清 CEA 比值、血清 TC 检测 在肺癌合并恶性胸腔积液中的诊断价值[J]. 医学综述,2019,25(12):2468-2472.
- [6] 朱洪斌. D-二聚体在恶性胸腔积液的表达及临床意义[J]. 安徽医药,2019,23(6):1179-1182.
- [7] ETTINGER D S, AKERLEY W, BORGHAEI H, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: nonsmall cell lung cancer, v. 2. 2010 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2012, 10(10):1236-1271.
- [8] 中国恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识组. 恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识[J]. 中华内科杂志,2014,53(3):252-256.
- [9] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST [J]. 循证医学,2004,4(2):85-90,111.
- [10] 王翠峰,文荣,任美英,等. LKB1-AMPK-mTOR 信号通路在良性和恶性胸腔积液中的表达[J]. 现代预防医学, 2019,46(24):4471-4475.
- [11] SABANG R L, GANDHIRAJ D, FANUCCHI M, et al. Role of bevacizumab in the management of the patient with malignant pleural effusion: more questions than answers[J]. Expert Rev Respir Med,2018,12(2):87-94.
- [12] 邹华,单锦露,李梦侠,等. 438 例肺癌恶性胸腔积液的诊治及预后因素分析[J]. 重庆医学,2015(27):3794-3797,3802.
- [13] ZENG H, TIAN P, LI W. Progress of liquid biopsy in the diagnosis and treatment of lung cancer with malignant pleural effusion[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi,2021,24(9):653-659.
- [14] BAYRAM N, KARAKAN Y, UYAR M, et al. Vascular endothelial growth factor in pleural effusions and correlation with radiologic and biochemical parameters[J]. Niger J Clin Pract,2018,21(1):59-62.
- [15] 陈泊霖,孙熠,梁宾,等. 大鼠放射性脑损伤所致血脑屏障通透性改变与 EBA 及 VEGF 表达的相关性研究[J]. 天津医药,2016,44(6):691-693,651.
- [16] 王园,田野,刘思洋,等. 血管内皮生长因子及其受体在伴恶性胸腔积液非小细胞肺癌组织中的表达[J]. 中国医科大学学报,2016,45(5):441-444.
- [17] 陈文欣,李强,薛赢俊,等. 恶性肿瘤患者凝血-纤溶系统标志物检测及其临床意义[J]. 检验医学,2018,33(8):722-726.
- [18] EMAMI ARDESTANI M, MODAEMZADEH M, MOHAMMADI A R. Comparative analysis of mean pleural fluid d-dimer level in malignant and non-malignant pleural effusion patients[J]. Tanaffos,2019,18(1):47-51.
- [19] 侯俊杰,方艳秋,杨影,等. 中国肺癌相关性恶性胸腔积液治疗进展[J]. 中国免疫学杂志,2022,38(2):243-248.
- [20] 陈丽芳,陈咏芳,赖馨,等. 5 项分子指标在良恶性胸腔积液鉴别中的应用价值对比[J]. 检验医学与临床,2018,15(22):3329-3331,3335.
- [21] ZHANG M, YAN L, LIPPI G, et al. Pleural biomarkers in diagnostics of malignant pleural effusion: a narrative review [J]. Transl Lung Cancer Res,2021,10(3):1557-1570.
- [22] 卢兴兵,石佳,李勤,等. 血清肿瘤标志物在诊断转移性肺癌中的临床价值[J]. 检验医学与临床,2018,15(2):179-182.

(本文编校:胡欣,蔡济寰)
(收稿日期:2022-04-10)