

## 脑胶质瘤患者脑脊液中 D-二聚体的研究

薛涵曦 综述 李文斌 审校

首都医科大学附属北京世纪坛医院肿瘤中心,北京 100038

**摘要:** 脑胶质瘤是常见的颅内原发性肿瘤,侵袭性强,很少颅外转移,具有高复发率、高病死率和低治愈率的特点。研究表明胶质瘤存在促进凝血系统紊乱的因素,即促凝成分增加、损伤血管内皮细胞、血小板激活、纤溶亢进等,并且胶质瘤可以一定程度上改变血脑屏障,进而改变脑脊液中一些化学物质,例如蛋白、糖等,现已有文献报道胶质瘤的脑脊液 D-二聚体明显升高,考虑与凝血紊乱及屏障改变有关,同时凝血系统相关因子的高表达促进脑胶质瘤的发展、转移。故研究脑胶质瘤脑脊液中 D-二聚体对于临床预后评估及治疗具有重要的意义。

**关键词:** 脑胶质瘤; 脑脊液; D-二聚体

胶质瘤常常起病隐匿,病灶局限脑部,进展迅速,目前临床评估患者病情变化常常依靠症状、影像学,评价滞后。现已有不少学者通过研究脑胶质瘤的脑脊液成分的改变来评估治疗效果,包括侵袭性相关蛋白、酶类、细胞学检查,游离 DNA 检测及蛋白质谱研究等。多年研究已表明恶性肿瘤会导致凝血系统异常,其中血清 D-二聚体升高与疾病预后明显相关。早年有研究表明胶质瘤患者脑脊液中 D-二聚体会明显升高,本文针对脑胶质瘤脑脊液 D-二聚体的研究作一综述。

### 1 D-二聚体的形成机制

当发生炎症、出血、脑梗塞、肺栓塞等疾病时,机体的内源性/外源性凝血系统被激活,形成血管内纤维蛋白凝块,进而促进组织型纤溶酶原活化物(tissue plasminogen activator, tPA)的形成,纤溶酶原被其激活转化为纤溶酶,其降解纤维蛋白凝块形成纤维蛋白降解产物,包括 X-寡聚体、D-二聚体、中间片段、片段 E,其中,X-寡聚体和 D-聚体均含 D-二聚体单体。上述表明凝血系统激活和继发性纤溶亢进会导致 D-二聚体升高。

当颅内感染、脑梗死、脑出血发生时,由于多种因素导致血脑屏障破坏及凝血系统激活、继发纤溶亢进,脑脊液中 D-二聚体会不同程度升高,有人根据 D-二聚体升高的大小来评估脑梗塞患者的抗凝治疗效果。已有研究发现除外长期卧床容易导致下肢静脉血栓形成因素,胶质瘤患者脑脊液中纤

维蛋白(原)降解产物明显升高,而患者的血浆中 D-二聚体却变化不大<sup>[1,2]</sup>,机制尚未明确。

### 2 脑胶质瘤与脑脊液中 D-二聚体升高有关

#### 2.1 脑胶质瘤的血-脑肿瘤屏障改变

正常人的血脑屏障是一个可扩散屏障,位于血液与中枢神经系统神经组织之间,只允许水和分子量小于 40~60 Da 的脂溶性物质凭借浓度梯度自由扩散<sup>[3]</sup>,当血脑屏障被破坏时可有较大分子通过血脑屏障进入脑组织中,例如脑血栓、脑出血时脑脊液中 D-二聚体会明显升高。

血-脑肿瘤屏障为脑肿瘤组织的毛细血管内皮细胞形成的屏障,虽然脑胶质瘤内血-脑肿瘤屏障不完整,常部分破坏,导致血-肿瘤屏障在组成上不同于正常血脑屏障,但仍是限制物质转运的主要因素。研究表明不同级别胶质瘤中微血管基膜连续,完整,厚薄不均匀,有分层(层内夹有周细胞),与正常脑组织血管基膜无异。窗孔是高通透性血管的特征,各类胶质瘤的各部位均未发现窗孔,故颅内原发肿瘤不易转移到颅外。但是随着脑胶质瘤级别增加,血脑肿瘤屏障通透性会在一定程度上增大,有以下几种因素影响:①脑胶质瘤的级别越高,血脑屏障紧密连接完整性受破坏的程度越大。在不同级别脑胶质瘤中,胶质瘤细胞能通过多种途径降低血脑屏障内皮细胞紧密连接蛋白 Claudin-5 的表达<sup>[4]</sup>。②星形胶质细胞伸出终足包裹在毛细血管内皮细胞表面的 90% 以上,诱导屏

收稿日期:2014-12-31;修回日期:2015-04-02

作者简介:薛涵曦(1989-),女,在读研究生,主要从事脑胶质瘤治疗方面的研究。

通讯作者:李文斌,男,主任医师,副教授,博士研究生,研究脑胶质瘤的综合治疗。

障内皮细胞分化、紧密连接复合体形成、血脑屏障的形成并维持其完整性等。当发生胶质瘤时,星形胶质细胞因缺乏诱导内皮细胞的特殊信号从而导致血脑屏障通透性增加,或分泌通透性因子如血管内皮生长因子,通过开启物质转运通道和对内皮细胞紧密连接的重构完成选择性开放血脑屏障<sup>[5,6]</sup>。③血脑肿瘤屏障中重要成分周细胞改变。胶质母细胞瘤血管的周细胞不同于正常血管的周细胞,它们较疏松地附着在肿瘤血管面。④脑胶质瘤明显增加白介素-1 $\beta$ 等炎性因子可通过破坏紧密连接,降低脑微血管内皮细胞电阻,使血脑屏障通透性增加,同时它还能够诱导其它许多细胞因子如肿瘤坏死因子、白介素-6、白介素-8的产生,这些因子都有增加血脑屏障通透性的作用<sup>[7]</sup>。

故当脑胶质瘤发生时,血脑肿瘤屏障通透性可不同程度地增加,导致肿瘤细胞生成的物质与血液中成份进行交换,例如蛋白质分子、D-二聚体、红细胞、白细胞。

## 2.2 脑胶质瘤与凝血系统紊乱有关

### 2.2.1 肿瘤细胞诱导血管内血栓形成

2.2.1.1 促凝成分增加 组织因子是激活外源性凝血系统的主要因子,肿瘤细胞可刺激机体产生促炎性细胞因子,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-1 $\beta$ 、血管内皮生长因子等可诱导肿瘤相关巨噬细胞、血管内皮细胞及单核细胞表达组织因子<sup>[7-9]</sup>,从而促进血栓的形成。

2.2.1.2 胶质瘤细胞损伤血管内皮细胞 胶质瘤细胞不侵犯血管,但可以通过不同途径损伤血管内皮细胞。比如压迫血管导致内皮细胞缺氧、损伤;胶质瘤细胞产生的肿瘤坏死因子- $\alpha$ 等细胞因子通过减少内皮细胞的钙粘着蛋白对血管内皮细胞有损伤作用<sup>[10]</sup>,胶质瘤细胞也可以产生白介素-1 $\beta$ ,通过增加细胞内钙离子和一氧化氮浓度损伤内皮细胞<sup>[11]</sup>。而与胶质瘤的侵蚀性生长密切相关的基质金属蛋白酶系统(Matrix Metallo Proteinases Systems, MMPs)<sup>[12]</sup>可以诱导内皮细胞凋亡。内皮细胞受损的血管暴露胶原纤维,释放组织因子,从而激活内/外源性凝血系统。

2.2.1.3 血小板激活 血小板被胶质瘤中高度表达的组织因子和凝血酶激活,通过黏附分子与内皮细胞、白细胞相互作用,促进局部凝血激活和血栓形成。

2.2.1.4 血液高凝状态 患者长期卧床和肿瘤局部压迫等可引起血液高凝状态,而缓慢的血流诱发肿瘤微循环缺氧,上调TF和纤溶酶原激活剂抑制因子基因表达,诱导血管内皮生长因子分泌,在其作用下,肿瘤间质液体积增加,血液黏度增高,红细胞变形性降低,从而进一步促进血液高凝状态。

2.2.1.5 抗凝水平降低 恶性胶质瘤通过增加的肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-1 $\beta$ 等细胞因子可以影响蛋白C系统的抗凝作用。另有研究表明胶质瘤患者血浆酶原激活酶抑制因子(plasminogen activator inhibitor, PAI)也明显升高,与肿瘤恶性程度成正比,它可以抑制纤溶酶原激活剂、抗纤维蛋白溶解,从而导致高凝状态<sup>[13]</sup>。

2.2.2 胶质瘤与纤溶亢进有关 大量临床资料证明多数肿瘤患者存在原发性纤溶亢进和高凝状态下继发性纤溶活性亢进,前者与恶性肿瘤细胞具有高水平的纤溶酶原激活剂有关,后者是由于恶性肿瘤患者处于高凝状态,凝血系统亢进,纤维蛋白生成增多,促进内皮生成t-PA。研究表明胶质瘤细胞除存在继发纤溶亢进外,通过高表达尿激酶纤溶酶原激活剂(uridyl phosphate adenosine, uPA)促进细胞基质溶解,有利于肿瘤转移<sup>[14]</sup>,同时可以直接激活纤溶酶原参与纤溶亢进,生成大量D-二聚体。

D-二聚体是继发性纤溶亢进的特异性标志物,结合上述可以发现脑脊液D-二聚体的升高可能与胶质瘤导致血脑肿瘤屏障的改变和凝血功能紊乱有关。近期有学者发现患脑肿瘤的狗的脑脊液中D-二聚体较正常对照组及脑膜瘤组有明显升高<sup>[15]</sup>。另有研究者用狗的脑胶质瘤组织进行免疫组化,发现胶质瘤组织中有D-二聚体、纤维蛋白(原)的沉积,且主要沉积在出血、坏死区域内或周围<sup>[16]</sup>,不仅证明了血脑屏障的通透性增加导致血液中蛋白成分、D-二聚体等物质溢出血管,也验证了胶质瘤与凝血系统紊乱有关,且D-二聚体的数值可能与坏死程度即肿瘤恶性程度相关。

## 3 研究肿瘤和凝血系统紊乱、D-二聚体升高的意义

恶性肿瘤发生发展过程中存在不同程度的凝血、纤溶机制异常,近年来大量研究证实,恶性肿瘤凝血纤溶系统改变参与肿瘤微环境血管新生、肿瘤生长及浸润转移等过程。凝血酶与其受体结合可提高血管内皮生长因子mRNA的稳定性,增强血管内皮生长因子合成及释放,为肿瘤生长、转移提

供血供,同时通过降低内皮细胞与膜基底蛋白的连接能力,增加 MMP-2 表达,促进细胞外基质降解,利于肿瘤细胞迁移<sup>[17]</sup>。肿瘤的血小板衍生生长因子和血管内皮生长因子均明显升高。血小板通过黏附分子与肿瘤细胞表面受体结合形成血小板-肿瘤细胞癌栓。恶性肿瘤组织内及血管内纤维蛋白原明显升高,纤维蛋白原可与血小板相互协作,保护肿瘤细胞逃脱血流剪切力引起的机械损伤和宿主免疫系统的攻击,与肿瘤转移密切相关<sup>[18]</sup>。肿瘤细胞产生的大量尿激酶型纤溶酶原活化物(u-PA)不仅可以激活纤溶系统,还与其受体 u-PAR 结合通过促进肿瘤细胞有丝分裂,水解细胞外基质,参与肿瘤增殖及迁移过程,并且有研究对 u-PAR 进行核素显像及放射性核素治疗<sup>[19]</sup>。肿瘤组织中增多的组织因子不仅可以激活凝血系统,其触发器也可以诱导肿瘤细胞信号通路生长、血管生成和转移<sup>[20]</sup>。据研究发现,多种恶性肿瘤患者的血浆 D-二聚体均有所升高,其中血浆 D-二聚体阳性率以食管癌组最高(95.65%),其余依次为肠癌(92.30%),胃癌、卵巢癌并列(85.71%),肺癌(83.33%)和宫颈癌(71.70%)<sup>[21]</sup>。通过监测血浆 D-二聚体的含量可以评估肿瘤患者凝血纤溶系统异常,有效的抗凝治疗可以延长恶性肿瘤患者的生存时间,改善生活质量,而凝血纤溶系统的异常与肿瘤的病理分期、转移及预后也密切相关<sup>[22]</sup>。已有学者发现消化道肿瘤化疗前后血液中 D-二聚体的差异有统计学意义,表明化疗可以改善肿瘤患者的凝血系统异常<sup>[23]</sup>,对于指导治疗方面具有重要意义。

综上所述,胶质瘤可以导致凝血系统紊乱、纤溶亢进,进而生成的 D 二聚体透过血-脑肿瘤屏障,通过组织间隙进入脑脊液。脑脊液循环的物质可以从蛛网膜颗粒或者淋巴系统重吸收最后进入血液,而有研究表明脑胶质瘤血液中无 D-二聚体升高表现,表明不能被重吸收。有学者通过向脑室注射尿激酶或链激酶治疗出血后脑积水,实验证明脑脊液中 D-二聚体明显升高,而血液中却没有<sup>[24 25]</sup>。目前脑胶质瘤的脑脊液中 D-二聚体含量与血液中 D-二聚体含量的差异机制不明,不排除局部清除可能,有待进一步研究。

脑胶质瘤与凝血系统紊乱及脑脊液 D-二聚体升高密切相关,研究表明肿瘤患者的静脉血栓形成可以导致 D-二聚体升高,其代表的凝血系统紊乱

与患者的预后密切相关<sup>[26]</sup>,并且凝血系统相关因子的高表达促进脑胶质瘤的发展、转移,故研究脑胶质瘤与 D-二聚体的关系有重要意义。我们推断可以通过评估脑脊液 D-二聚体来评估脑胶质瘤的病理分级、肿瘤坏死、水肿轻重等,从而监测患者病情、治疗效果。目前对于脑脊液 D-二聚体的研究尚不深入,需要进一步研究以便随时评估患者病情,指导治疗方案的调整。

#### 参 考 文 献

- [1] 郑锦志,金笑平,陶祥洛等. 中枢神经系统肿瘤 105 例脑脊液纤维蛋白原降解产物测试研究. 实用肿瘤杂志,1993,8(2):96-97.
- [2] Eclache V, Vu T, Le Roux G. D-dimer levels in the cerebrospinal fluid: a marker of central nervous system involvement in neoplastic disease. *Nouv Rev Fr Hematol*, 1994, 36(4): 321-324.
- [3] 刘大为,刘星,陈兴华等. 肿瘤侵袭浸润和转移对血脑屏障通透性的影响沈阳部队医药,2011,24(5):354-356.
- [4] 卢建侃. 血脑屏障紧密连接在人脑胶质瘤中的变化及其分子机制. 广州:南方医科大学,2010:16-18.
- [5] 王磊. 星形胶质细胞在神经系统疾病中的作用. 生物技术通报,2010,6:33.
- [6] Yang ZH, Liu LB, Zhao LN, et al. Permeability of the blood-tumor barrier is enhanced by combining vascular endothelial growth factor with papaverine. *Neurosci Res*, 2014, 92(6): 703-713.
- [7] Didier N, Romero IA, Créminon C, et al. Secretion of interleukin-1 beta by astrocytes mediates endothelin-1 and tumour necrosis factor-alpha effects on human brain microvascular endothelial cell permeability. *J Neurochem*, 2003, 86(1): 246-254.
- [8] Kasthuri RS, Taubman MB, Mackman N. Role of tissue factor in cancer. *J Clin Oncol*, 2009, 27(29): 4834-4838.
- [9] Kumar P, Chatterjee S, Acharya S et al. Significant modulation of macrophages associated cytokines TNF- $\alpha$ , VEGF and apoptotic protein Bax, Bcl2 abrogates tumor cells. *Cellular immunology*, 2013, 284(1-2): 172-181.
- [10] Seynhaeve AL, Rens JA, Schipper D et al. Exposing endothelial cells to tumor necrosis factor- $\alpha$  and peripheral blood mononuclear cells damage endothelial integrity via interleukin-1 $\beta$  by degradation of vascular endothelial-cadherin. *Surgery*, 2014, 155(3): 545-553.
- [11] Kim YJ, Hwang SY, Oh ES, et al. IL-1 beta, an immediate early protein secreted by activated microglia, induces iNOS / NO in C6 astrocytoma cells through p38 MAPK and

- NF- $\kappa$ B pathways. *Neurosci Res*, 2006, 84(5): 1037-1046.
- [12] 李兵, 易良, 徐伦山等. MMP1 MMP2 MMP9 与 TIMP-1 TIMP-2 检测对脑胶质瘤的诊断作用分析. *中国实用神经疾病杂志*, 2013, 16(23): 4-6.
- [13] 苏星, 施炜, 倪兰春. Western blot 法检测人脑胶质瘤中组织型纤溶酶原激活剂及其抑制剂-1 的表达. *交通医学*, 2011, 25(1): 21-23.
- [14] Schuler PJ, Bendszus M, Kuehnel S, et al. Urokinase plasminogen activator, uPAR, MMP-2, and MMP-9 in the C6-glioblastoma rat model. *In Vivo*, 2012, 26(4): 571-576.
- [15] de la Fuente C, Monreal L, Cerón J, et al. Fibrinolytic activity in cerebrospinal fluid of dogs with different neurological disorders. *J Vet Intern Med*, 2012, 26(6): 1365-1373.
- [16] de la Fuente C, Pumarola M, Blasco E, et al. Immunohistochemical evaluation of tissue factor, fibrin/fibrinogen and D-dimers in canine gliomas. *Vet J*, 2014, 200(3): 387-392.
- [17] Zigler M, Kamiya T, Brantley EC, et al. PAR-1 and thrombin: the ties that bind the microenvironment to melanoma metastasis. *Cancer Res*, 2011, 71(21): 6561-6566.
- [18] Zheng S, Liu Y, Jiao Y, et al. Chemically modified heparins inhibit fibrinogen-bridged indirect adhesion between tumor cells and platelets. *Oncol Lett*, 2012, 3(2): 497-502.
- [19] Li D, Liu S, Shan H, et al. Urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) targeted nuclear imaging and radionuclide therapy. *Theranostics*, 2013, 3(7): 507-515.
- [20] Liu Y, Jiang P, Capkova K, et al. Tissue factor-activated coagulation cascade in the tumor microenvironment is critical for tumor progression and an effective target for therapy. *Cancer Res*, 2011, 71(20): 6492-6502.
- [21] 梁亚嘉, 陈艳. 肿瘤患者血浆 D-二聚体检测的临床意义. *福建医药杂志*, 2009, 31(3): 100-101.
- [22] 葛建新, 封革, 王平. 消化系统恶性肿瘤患者血浆 D-二聚体的临床意义. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(33): 3717-3719.
- [23] 刘莉, 丁昌利, 张智勇等. 化疗对晚期消化道恶性肿瘤患者血浆 D-二聚体的影响. *实用癌症杂志*, 2013, 28(4): 338-340.
- [24] Hansen AR, Volpe JJ, Goumnerova LC, et al. Intraventricular urokinase for the treatment of posthemorrhagic hydrocephalus. *Pediatr Neurol*, 1997, 17(3): 213-217.
- [25] Whitelaw A, Mowinckel MC, Larsen ML et al. Intraventricular streptokinase increase cerebrospinal fluid D-dimer in preterm infants with posthemorrhagic ventricular dilatation. *Whitelaw A, Mowinckel MC, Larsen ML*, 2014, 83(3): 270-272.
- [26] Deng A, Galanis T, Graham MG. Venous thromboembolism in cancer patients. *Hosp Pract (1995)*, 2014, 42(5): 24-33.

## 颅外颅内动脉搭桥术治疗缺血性脑血管病之现状与未来

李庆 综述 程远 审校

重庆医科大学附属第二医院神经外科, 重庆 400010

**摘要:** 颅外颅内动脉搭桥术( ECIC) 是一种通过颅内外血管吻合从而建立新的血管旁路的技术, 主要用于一些颅内复杂动脉瘤、颅底肿瘤和烟雾病的治疗。ECIC 能否用于缺血性脑血管疾病的治疗一直存在争议, 早期研究提示与药物组相比并非占有优势。近年, 随着显微吻合技术提高及对缺血性脑血管疾病新的分类, 发现 ECIC 对于颅内血管狭窄或闭塞并伴血流动力学障碍患者, 较药物组有明显优势, 由此引发进一步对 ECIC 适应人群的探索。本文目的旨在通过回顾历史、分析及总结, 对 ECIC 治疗缺血性脑血管疾病前景进行展望。

**关键词:** 颅外颅内动脉搭桥术; 缺血性脑卒中; 血流动力学障碍; 颈内动脉闭塞

缺血性脑血管疾病主要临床表现为一过性脑缺血发作( TIA) 及脑卒中, 其中脑卒中是全球致死率和致残率最高的疾病之一, 仅在中国, 每年有数百万患者发病。二级预防已成为防范缺血性脑卒

收稿日期: 2015-02-12; 修回日期: 2015-05-10

作者简介: 李庆(1990-), 男, 临床医学学士学位, 现为重庆医科大学附属第二医院神经外科在读硕士研究生, 主要从事颅外颅内搭桥术治疗缺血性脑疾病及烟雾病等相关研究。

通讯作者: 程远\* (导师): 主任医师, 教授, 博士生导师, 科室主任。