

- munol Hung, 2016, 63(1):1-25.
- [7] FLOSS D M, KLÖCKER T, SCHRÖDER J, et al. Defining the functional binding sites of interleukin 12 receptor $\beta 1$ and interleukin 23 receptor to Janus kinases[J]. Mol Biol Cell, 2016, 27(14):2301-2316.
- [8] HAMZA T, BARNETT J B, LI B. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications[J]. Int J Mol Sci, 2010, 11(3):789-806.
- [9] 薛冰, 徐笛, 张峰波, 等. 血清 IFN- γ , IL-12, IL-23, IL-4 对肺结核免疫的作用研究[J]. 新疆医科大学学报, 2017, 40(3):341-344.
- [10] ROBINSON R T. IL-12R $\beta 1$: the cytokine receptor that we used to know[J]. Cytokine, 2015, 71(2):348-359.
- [11] ETO D, LAO C, DITORO D, et al. IL-21 and IL-6 are critical for different aspects of B cell immunity and redundantly induce optimal follicular helper CD4 T cell(Tfh) differentiation[J]. PLoS One, 2011, 6(3):e17739.
- [12] LI L, JIANG Y, LAO S, et al. Mycobacterium tuberculosis-Specific IL-21⁺ IFN- γ ⁺ CD4⁺ T Cells Are Regulated by IL-12[J]. PLoS One, 2016, 11(1):e0147356.
- [13] HUNG G Y, YEN H J, YEN C C, et al. Improvement in High-Grade osteosarcoma survival: results from 202 patients treated at a single institution in Taiwan[J]. Medicine(Baltimore), 2016, 95(15):e3420.
- [14] 陆璐, 廖品琥, 谢克恭, 等. 骨肉瘤患者细胞侵袭相关 IL-6、IL-12 血清水平检测的临床意义[J]. 中国医学创新, 2016, 13(20):1-4.
- [15] LUO M, LIANG X, LUO S T, et al. Folate-modified lipoplexes delivering the interleukin-12 gene for targeting colon cancer immunogen therapy[J]. Biomed Nanotechnol, 2015, 11(11):2011-2023.
- [16] JONES L L, CHATURVEDI V, UYTENHOVE C A, et al. Distinct subunit pairing criteria within the heterodimeric IL-12 cytokine family[J]. Mol Immunol, 2012, 51(2):234-244.
- [17] LI X, CHEN Y, LIU X, et al. Tim3/Gal9 interactions between T cells and monocytes result in an immunosuppressive feedback loop that inhibits Th1 responses in osteosarcoma patients[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 44:153-159.
- [18] LIU H, ZHI L, DUAN N, et al. Abnormal expression of Tim-3 antigen on peripheral blood T cells is associated with progressive disease in osteosarcoma patients[J]. FEBS Open Bio, 2016, 6(8):807-815.
- [19] ZHANG Y, MA C J, WANG J M, et al. Tim-3 regulates proand anti-inflammatory cytokine expression in human CD14⁺ monocytes[J]. Leukoc Biol, 2012, 91(2):189-196.
- [20] YIN X, YAN X, YANG Q, et al. Antitumor mechanism of recombinant murine interleukin-12 vaccine [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2010, 25(3):263-268.
- [21] 彭丽娟, 常晋霞, 胡为民, 等. IL-12, IL-16 和 IL-17 在食管癌患者血清中表达水平及意义[J]. 中华全科医学, 2017, 15(1):27-29.
- [22] SCHAUER M C, HOLZMANN B, PEIPER M, et al. Interleukin-10 and -12 predict chemotherapy associated toxicity in esophageal adenocarcinoma[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(11):1849-1854.
- [23] GOLUBNITSCHAJA O, DEBALD M, YEGHIAZARYAN K, et al. Breast cancer epidemic in the early twenty-first century: evaluation of risk factors, cumulative questionnaires and recommendations for preventive measures[J]. Tumour Biol, 2016, 37(10):12941-12957.
- [24] ENGEL M A, NEURATH M F. Anticancer properties of the IL-12 family--focus on colorectal cancer[J]. Curr Med Chem, 2010, 17(29):3303-3308.
- [25] CIOMBER A, SMAGUR A, MITRUS I, et al. Antitumor effects of recombinant antivascular protein ABRaA-VEGF121 combined with IL-12 gene therapy[J]. Arch Immunol Ther Exp(Warsz), 2014, 62(2):161-168.
- [26] YANG S X, WEI W S, OUYAN Q W, et al. Interleukin-12 activated CD8(+) T cells induces apoptosis in breast cancer cells and reduces tumor growth[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84:1466-1471.
- [27] 林艳. IL-12 通过 Akt 通路诱导乳腺癌细胞自噬[D]. 重庆:重庆医科大学, 2015:25-27.

(收稿日期:2017-07-03 修回日期:2017-09-10)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.01.043

D-二聚体与卵巢癌的诊断、治疗及预后关系的研究进展

伍紫娟 综述, 吴剑锋[△] 审校

(南京医科大学附属南京第一医院检验科 210006)

关键词: D-二聚体; 卵巢癌; 静脉血栓栓塞

中图分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)01-0135-04

卵巢癌是女性多发的恶性肿瘤, 其发病率在所有

女性恶性肿瘤中位列第三, 但由于其发病隐匿, 病死

[△] 通信作者, E-mail: wu19841234@126.com。

率居首位^[1]。I ~ II 期卵巢癌 5 年生存率约为 76.4%, III ~ IV 期仅为 30.1%^[2], 所以早期诊断、治疗对于提高卵巢癌患者的生存率尤为重要。而 D-二聚体作为凝血与纤溶系统的指标^[3], 近年来发现与卵巢癌的诊断、治疗及预后有密切关系。现报道如下。

1 D-二聚体

D-二聚体是人体内交联纤维蛋白在纤溶酶作用下降解的产物^[4]。在血液凝固过程中, 纤维蛋白原在凝血酶的作用下转化为纤维蛋白, 后经活化因子交联, 再经过纤溶酶水解产生 D-二聚体。D-二聚体的生成或增高, 反映机体凝血与纤溶系统的活性, 可作为体内高凝状态和继发性纤溶亢进的标志之一。

早在 1865 年 Trousseau 就揭示了肿瘤与凝血系统的关系。恶性肿瘤患者是发生血栓的高危人群^[5]。研究表明, 相对于良性肿瘤患者, 卵巢癌患者的 D-二聚体水平明显增高^[6-7]。

2 D-二聚体与 CA125 联合诊断卵巢癌

CA125 是一种高分子质量糖蛋白, 其对卵巢恶性肿瘤的诊断价值已经得到广泛认可, 但其特异度低, 一些良性疾病如子宫内膜异位症、纤维瘤和盆腔炎症性疾病等, 以及其他脏器的恶性肿瘤如乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、肺癌和子宫内膜癌等均可使血清 CA125 水平升高而导致假阳性^[8], 而且约 50% 卵巢癌早期患者 CA125 水平并不升高, 所以 CA125 的灵敏度也不能达到理想水平^[9]。因此单项指标 CA125 对于卵巢癌的诊断有较大的局限性, 应寻找更加灵敏、特异的诊断指标。

目前肿瘤标志物 CA125、人附睾蛋白 4 (HE4) 以及血浆中 D-二聚体水平 3 项指标联合检测, 广泛运用于卵巢癌的诊断监控以及风险评估^[10]。在对 128 例卵巢癌患者与 72 例卵巢良性肿瘤者血浆各项指标的比较中发现, 卵巢癌患者 CA125、HE4、D-二聚体平均水平分别为 618.80 U/mL、312.80 pmol/L、4.65 $\mu\text{g/mL}$, 卵巢良性肿瘤患者各项指标分别为 18.29 U/mL、49.62 pmol/L、0.32 $\mu\text{g/mL}$, 卵巢癌患者各指标水平均明显高于卵巢良性肿瘤患者, 且晚期卵巢癌 (III ~ IV 期) D-二聚体水平 (7.78 $\mu\text{g/mL}$) 明显高于早期 (I ~ II 期) 患者 (0.89 $\mu\text{g/mL}$), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 几项指标联合诊断的灵敏度、特异度与准确率明显高于单项指标 ($P < 0.05$)^[11]。

王敏等^[12]采用免疫比浊法通过 Sysmex CA7000 全自动凝血分析仪检测患者血浆 D-二聚体水平也发现, 卵巢癌患者组血浆 D-二聚体水平明显高于良性肿瘤患者组 (387.5 $\mu\text{g/mL}$ vs. 116 $\mu\text{g/mL}$), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 随 FIGO 分期增加患者血浆 D-二聚体水平明显升高 ($\chi^2 = 78.894, P < 0.01$), 分期越晚阳性率越高。卵巢癌患者 D-二聚体水平较健康及与

卵巢良性肿瘤患者明显升高, 且 D-二聚体越高, 提示卵巢癌分期越晚。所以 D-二聚体不仅能够帮助鉴别诊断卵巢的良恶性肿瘤, 同时协助判断卵巢癌的 FIGO 分期。

AMIRKHOSRAVI 等^[9]通过 Logistic 回归分析发现 D-二聚体与 CA125 都是卵巢恶性肿瘤的预测指标, 可以单用 D-二聚体来鉴别诊断卵巢的良恶性肿瘤。但 D-二聚体的升高与肿瘤的类型不相关。它不仅在卵巢癌中升高, 在肝癌、肺癌、宫颈癌、直肠癌、胃癌中均升高, 因此, 单用 D-二聚体检测并不能直接诊断为卵巢癌而需要联合临床其他诊断指标。在一项研究中发现, 联合使用 CA125 与 D-二聚体对于卵巢癌的诊断率较单独使用 CA125 明显升高至 89.47%。同时, 在对良性肿瘤患者的诊断中, 联合使用 CA125 与 D-二聚体较单独使用 CA125 阳性率降低^[13]。这表明, 血浆 D-二聚体水平的检测能够协助提高卵巢肿瘤的确诊率, 减少误诊。

3 D-二聚体与卵巢癌治疗

静脉血栓栓塞 (VTE) 是卵巢癌患者术后的严重并发症之一^[14]。静脉造影术是诊断 VTE 的金标准, 但由于其有创性, 造影剂可能造成的变态反应, 使其不能应用于所有 VTE 患者^[15]。D-二聚体可用于监测肿瘤患者 VTE 的发生, 其阳性预测值为 36% ~ 44%, 阴性预测值为 89% ~ 100%^[16]。在一项研究中发现, 卵巢癌患者 VTE 的发生率为 7.1%, 而卵巢良性肿瘤患者与健康人中并未发现 VTE^[17]。且 D-二聚体水平超过 0.788 $\mu\text{g/mL}$ 时, 患 VTE 的可能性更大, 即 D-二聚体水平越高, VTE 发生的可能性越大^[18]。

KAWAGUCHI 等^[19]根据是否伴有 VTE 将 87 例患者分为两组, 分析发现, 两组患者的年龄、体质量指数、肿瘤大小差异均无统计学意义, 但是 VTE 组患者 D-二聚体平均值 13.2 $\mu\text{g/mL}$, 明显高于非 VTE 组 (2.2 $\mu\text{g/mL}$), 差异有统计学意义 ($P = 0.001$)。D-二聚体低于 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 的卵巢癌患者中, 未见 VTE; D-二聚体为 1.0 ~ 3.0 $\mu\text{g/mL}$ 时, VTE 占 13.6%; D-二聚体 > 3.0 ~ 10.0 $\mu\text{g/mL}$ 时, 22.2% 患者发生 VTE; D-二聚体 > 10.0 $\mu\text{g/mL}$ 时, VTE 发生率为 100%。表明 D-二聚体能够评估 VTE 发生的危险性, 其截断值越高, 特异度与阳性预测值越高, 但灵敏度与阴性预测值越低。D-二聚体水平低于 1.5 $\mu\text{g/mL}$ 时, 没有患者发生 VTE, 将诊断 VTE 的 D-二聚体的临界值设置为 1.5 $\mu\text{g/mL}$, 其特异度、阳性预测值分别为 61.6%、33.3%, 而灵敏度、阴性预测值为 100%。所以选择 D-二聚体水平超过 1.5 $\mu\text{g/mL}$ 的患者进行静脉超声造影检查, 便可充分发挥各自临床优势与价值, 从而提高 VTE 诊断的灵敏度, 同时提高特异度。

彩色多普勒超声检查在 VTE 的诊断中, 不仅可

迅速显示静脉的解剖结构,又可提供血流动力学信息,较 D-二聚体而言,有更高的灵敏度、特异度、阳性预测值及准确性^[20]。D-二聚体有较高的阴性预测值,且对检测的条件要求低,快速、方便,两者联合可作为 VTE 检查的有效手段。

化疗作为卵巢癌的一种重要治疗方法,能促进血栓形成。30 例卵巢癌患者化疗后 1、24、48 h 血浆 D-二聚体水平均高于化疗前;化疗后 24、48 h 与化疗前相比,差异有统计学意义($P < 0.05$);化疗后 1 h 血浆 D-二聚体水平也略高于化疗前,但差异无统计学意义($P > 0.05$),化疗后 24 h 血浆 D-二聚体水平达到最高,随后逐渐下降,说明化疗后 24 h 可能是凝血活性最高的时期,检测血浆 D-二聚体的水平对临床上预防血栓形成可能有一定的指导意义^[21]。

医生在术前、术中、术后都应严格监测患者情况,利用 D-二聚体水平协助判断,通过低相对分子质量肝素(HMWH)的抗凝治疗来预防血栓,避免因血栓造成患者的死亡,提高患者的生存率^[22]。

4 D-二聚体与卵巢癌预后

D-二聚体与卵巢癌患者的预后密切相关。许多评估卵巢癌预后的指标,如 FIGO 分期、肿瘤病理类型、肿瘤细胞分化程度、术后残留病灶大小等较主观,且都只能在术后才能确定。CA125 和 D-二聚体是客观的实验室指标,不仅可以用于患者的预后,更有助于分析患者的手术风险。卵巢癌患者 D-二聚体水平越高,死亡风险越高,预后越差。且 D-二聚体对卵巢癌患者预后的评估价值独立于 CA125,二者对卵巢癌预后评估的价值并不完全重叠,联合检测更有助于评估卵巢癌的预后^[23]。

MAN 等^[24]对 190 例卵巢癌患者进行回顾性分析,发现 40% 卵巢癌患者血浆 D-二聚体水平升高,40.1% 纤维蛋白原水平升高,45.26% 血小板计数升高;通过散射免疫比浊法测得血浆 D-二聚体水平,其临界值为 0.3 mg/L,经统计分析发现血浆 D-二聚体水平是判断患者总存活期(OS)的一项独立预后因子,但不是无进展生存期(PFS)的独立预后因素。此研究中,卵巢癌患者血浆 D-二聚体水平升高($> 0.3 \mu\text{g/mL}$)时,其 3 年 PFS 为 33%,而 D-二聚体正常的患者($\leq 0.3 \mu\text{g/mL}$),3 年 PFS 明显升高,为 66%,两者差异有统计学意义($P < 0.01$);卵巢癌患者中 D-二聚体水平升高者和 D-二聚体正常者的 3 年 OS 分别为 55%、80%,两者差异有统计学意义($P < 0.01$)。但是通过 Cox 回归模型分析显示,D-二聚体只能作为 OS 的独立预后指标($P = 0.039$)。患者血浆 D-二聚体、纤维蛋白原、血小板计数这 3 项指标中任意两项或 3 项异常时,与最多一项指标异常相比,PFS 与 OS 明显降低($P < 0.01$),所以这 3 项指标的联合应用对于患

者的疾病进展及预后判断有较大的临床价值,也能指导临床医生选择合适的治疗方案。

5 展 望

卵巢癌因其发病隐匿,早期诊断率低下,改善这一现状对于提高患者的生存率意义重大。D-二聚体作为一项凝血指标,诊断价值不可忽视,且诊断方式简单、快速、经济。与 CA125、HE4 等的联用提高了诊断的特异度,对于疑诊卵巢癌患者可以进行 D-二聚体检测,以降低误诊率,避免过度诊断治疗对患者造成的心理影响。此外,D-二聚体水平与卵巢癌患者的风险评估、分期、预后密切相关,为临床医生选择治疗方案也提供了很大的价值。但有关 D-二聚体的研究仍存在不足,如研究群体过小,所以仍需更多、更深入的研究以确证,使 D-二聚体充分发挥临床价值,广泛运用于卵巢癌诊断甚至其他肿瘤。

参考文献

- [1] MIRSHAHI S S, PUJADE-LAURINE E, SORIA C, et al. D-dimer and CA 125 levels in patients with ovarian cancer during antineoplastic therapy. Prognostic significance for the success of anti-cancer treatment[J]. Cancer, 1992, 69(9): 122-125.
- [2] 陈明, 林仲秋, 陈勃, 等. 联用 CA125 和 D-二聚体检测在卵巢癌鉴别诊断中的作用研究[J]. 实用妇产科杂志, 2007, 23(8): 475-477.
- [3] DIAO DM, YAO C, SONG YC, et al. D-dimer is an essential accompaniment of circulating tumor cells in gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 56-61.
- [4] TANAKA K, KOBAYASHI Y, DOZONO K, et al. Elevation of plasma D-dimer levels associated with rupture of ovarian endometriotic cysts[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2015, 54(3): 294-296.
- [5] KAWAI K, WATANABE T. Colorectal cancer and hypercoagulability[J]. Surg Today, 2014, 44(5): 797-803.
- [6] KOH S C, RAZVI K, CHAN Y H, et al. The association with age, human tissue kallikreins 6 and 10 and hemostatic markers for survival outcome from epithelial ovarian cancer[J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 284(1): 183-190.
- [7] RAJ S D, ZHOU X, BUESO-RAMOS C E, et al. Prognostic significance of elevated D-Dimer for survival in patients with sarcoma[J]. Am J Clin Oncol, 2012, 35(5): 462-467.
- [8] 刘侃. CA125, D-二聚体在卵巢癌中的应用价值[J]. 国际妇产科学杂志, 2011, 38(4): 297-301.
- [9] AMIRKHOSRAVI A, BIGSBY G, DESAI H, et al. Blood clotting activation analysis for preoperative differentiation of benign versus malignant ovarian masses[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2013, 24(5): 510-517.
- [10] KARLSEN M A, SANDHU N, HOGDALL C A, et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm(ROMA) and risk of malignancy index(RMI) as

diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass[J]. Gynecol Oncol, 2012, 127(2): 379-383.

[11] 吴蕴瑜. CA125、HE4 联合 D-二聚体、血小板在卵巢恶性肿瘤的诊断价值[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(17): 3259-3261.

[12] 王敏, 江铭磊, 江榕, 等. 血浆 D-二聚体在卵巢癌患者围手术期监测中的应用价值[J]. 中国癌症杂志, 2012, 22(5): 381-384.

[13] 刘喻, 王明波, 王晓萍. 联合 D-二聚体和 CA125 提高卵巢癌诊断率的研究[J]. 宁夏医学杂志, 2010, 32(6): 538-539.

[14] SUEGA K, BAKTA I M. Correlation between clinical stage of solid tumor and D dimer as a marker of coagulation activation[J]. Acta Med Indones, 2011, 43(3): 162-167.

[15] 李天刚, 王艺璇, 关崇丽, 等. D-二聚体检测联合超声检查在妇科肿瘤术后下肢深静脉血栓诊断中的应用[J]. 中国初级卫生保健, 2015, 29(12): 31-32.

[16] SAKURAI M, SATOH T, MATSUMOTO K, et al. High pretreatment plasma d-dimer levels are associated with poor prognosis in patients with ovarian cancer independently of venous thromboembolism and tumor extension[J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25(4): 593-598.

[17] KODAMA J, SEKI N, FUKUSHIMA C, et al. Elevated preoperative plasma D-dimer levels and the incidence of venous thromboembolism in Japanese females with gynecological cancer[J]. Oncol Lett, 2013, 5(1): 299-304.

[18] WU X X, XUE X, TANG J, et al. Evaluation of risk factors for venous thromboembolism in Chinese women with epithelial ovarian cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2013, 23(1): 65-72.

[19] KAWAGUCHI R, FURUKAWA N, KOBAYASHI H. Cut-off value of D-dimer for prediction of deep venous thrombosis before treatment in ovarian cancer[J]. J Gynecol Oncol, 2012, 23(2): 98-102.

[20] 余乐. 彩色多普勒超声在诊断下肢深静脉血栓中的作用[J]. 中外医疗, 2016, 7(3): 200-201.

[21] 喻晓洁, 胡小青, 罗兵. 化疗对卵巢癌血浆纤维蛋白原和 D-二聚体水平的影响[J]. 实用癌症杂志, 2009, 24(1): 87-88.

[22] LIU P, WANG Y, TONG L A, et al. Elevated preoperative plasma D-dimer level is a useful predictor of chemoresistance and poor disease outcome for serous ovarian cancer patients[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2015, 76(6): 1163-1171.

[23] 邱媛媛, 袁新荣, 李仁河, 等. D-二聚体在卵巢癌预后评估中的价值[J]. 广东医学院学报, 2014, 32(6): 787-790.

[24] MAN Y N, WANG Y N, HAO J, et al. Pretreatment plasma D-Dimer, fibrinogen, and platelet levels significantly impact prognosis in patients with epithelial ovarian cancer independently of venous thromboembolism[J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25(1): 24-32.

(收稿日期: 2017-06-29 修回日期: 2017-09-12)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 01. 044

有上腹部手术史的患者行腹腔镜胆囊切除术的技巧探讨

张文成 综述, 孟宪志[△]审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院微创胆道外科, 黑龙江哈尔滨 150001)

关键词: 上腹部手术; 胆石症; 腹腔镜胆囊切除术

中图分类号: R657. 4 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2018)01-0138-04

腹腔镜胆囊切除术(LC)有减少术后疼痛、进食早、住院时间短、下地活动早、切口小、术后粘连性肠梗阻发生率低等优点。现在 LC 已被广泛接受作为胆囊切除手术的首选, 然而仍有相当比例的患者不能成功实施 LC 进而转换为开腹手术。一些合并相对禁忌证的患者行 LC 是否可行? 随着术者经验的增长, 选择行 LC 的患者标准已被逐渐放开。本文专门研究有上腹部手术病史的患者行 LC 的可行性与安全性。现报道如下。

1 有上腹部手术史与胆石症发生的关系

高卫国等^[1]认为, 脾切除断流术后因胆汁酸减

少、胆管感染、胆囊收缩功能障碍等因素促进胆囊结石形成。胃切除术后胆石症高发的原因与迷走神经的离断、肝十二指肠韧带附近淋巴结的清除、胃肠道非生理性的重建、胆囊收缩素分泌模式的改变、胆道感染、减肥术后体质量迅速下降、胃切除术的术式等有关, 且全胃切除和毕Ⅱ式发生的概率大于毕Ⅰ式^[2-4]。部分国外学者认为, 小肠切除术后, 同时长期肠外营养, 致使肠肝循环发生改变、胆固醇过度饱和、胆红素增加, 都增加胆石症发生的概率^[5]。SIOKA 等^[6]认为, 对于行胃切除减容术的肥胖患者早期预防性切除胆囊来预防复杂并发症是有必要的。

[△] 通信作者, E-mail: mengxianzhi@sina. com。