

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 04. 003

4 项凝血指标联合 CA125 检测对良恶性卵巢肿瘤 辅助诊断的价值分析^{*}

杨 淳,张莺莺,程 龙

皖南医学院第一附属医院/皖南医学院弋矶山医院检验科,安徽芜湖 241001

摘 要:目的 探讨 4 项凝血指标凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、血小板计数(PLT)联合糖类抗原(CA)125 检测对良恶性卵巢肿瘤辅助诊断的价值。**方法** 比较 62 例卵巢癌患者(卵巢癌组)与 62 例良性肿瘤患者(良性肿瘤组),以及不同国际妇产科协会 FIGO 分期卵巢癌患者,不同病理类型卵巢癌患者中 CA125、4 项凝血指标水平;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析联合检测对良恶性卵巢肿瘤辅助诊断的价值。**结果** 卵巢癌组 CA125、TT、FIB、D-D、PLT 水平均明显高于良性肿瘤组,差异有统计学意义($P<0.05$);卵巢癌早期(FIGO 分期 I~II 期)患者 CA125、FIB 水平低于卵巢癌晚期(FIGO 分期 III~IV 期)患者,差异有统计学意义($P<0.05$),而 TT、D-D、PLT 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。不同病理类型患者之间 CA125、D-D 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);CA125、TT、FIB、D-D、PLT 单项指标对于良恶性卵巢肿瘤具有辅助诊断价值,5 项指标联合检测对卵巢癌诊断的 ROC 曲线下面积为 0.982,特异度为 100.00%,诊断价值更高。**结论** CA125 及 4 项凝血指标联合检测比单项指标检测对良恶性卵巢肿瘤具有更高的辅助诊断价值。

关键词:凝血指标; 糖类抗原 125; 卵巢肿瘤; FIGO 分期

中图法分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)04-0440-04

Analysis the value of four coagulation related indexes combined with CA125 in the assistant diagnosis of benign and malignant ovarian tumors^{*}

YANG Chun,ZHANG Yingying,CHENG Long

Department of Clinical Laboratory,Yijishan Hospital of Wannan Medical College/the First
Affiliated Hospital of Wannan Medical College,Wuhu,Anhui 241001,China

Abstract: Objective To investigate the thrombin time (TT),fibrinogen (FIB),D-dimer (D-D),platelet count (PLT) and carbohydrate antigen (CA)125 in the assistant diagnosis of benign and malignant ovarian tumors. **Methods** The differences of CA125 and four coagulation indexes in 62 patients with ovarian malignant tumors (malignant tumor group) and 62 patients with benign tumors (benign tumor group) were compared,the differences of CA125 and four coagulation indexes in the different International Association of Obstetrics and Gynecology (FIGO) stage and pathological types of ovarian malignant tumors were compared,and receiver operation characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of combined detection for the assistant diagnostic of benign and malignant ovarian tumors. **Results** The levels of CA125,TT,FIB,D-D and PLT in malignant tumor group were higher than those in benign tumor group($P<0.05$). The early stage of ovarian cancer (FIGO stage I - II) patients had lower levels of CA125 and FIB than advanced ovarian cancer (FIGO stage III - IV) ($P<0.05$),however,the TT,D-D,PLT had no significant different ($P>0.05$). The differences of CA125 and D-D levels in different pathological types of ovarian cancer patients were statistically significant ($P<0.05$). The levels of single index CA125,TT,FIB,D-D and PLT had assistant diagnostic value for benign and malignant ovarian tumors. The five indexes combined detection had more diagnosis value for ovarian cancer,the AUC was 0.982,the specificity was 100.00%. **Conclusion** Combined detection of CA125 and four coagulation indexes has higher diagnostic value than single index in benign and malignant ovarian tumors.

Key words:coagulation indicator; carbohydrate antigen 125; ovarian tumors; International Association of Obstetrics and Gynecology stage

^{*} 基金项目:安徽省重点实验室自主研究课题(LAB201809)。
作者简介:杨淳,男,主管技师,主要从事免疫学方面研究。
本文引用格式:杨淳,张莺莺,程龙. 4 项凝血指标联合 CA125 检测对良恶性卵巢肿瘤辅助诊断的价值分析[J]. 检验医学与临床,2021,18 (4):440-442.

卵巢癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,全球每年有超过 23 万例女性被诊断为卵巢癌,其中因卵巢癌死亡人数超过 15 万,表明卵巢癌是导致女性因癌症死亡的最常见原因之一^[1]。由于卵巢癌多在晚期才被发现,治疗较为困难,同时存在复发和耐药性等问题。有研究表明,诊断为早期卵巢癌的患者 5 年内生存率超过 90%,而诊断为晚期卵巢癌的患者 5 年内生存率仅为 45%^[2]。了解卵巢癌的临床指标特征对于开展针对性的治疗,提高治疗效果及减轻患者负担具有重要的意义^[3]。糖类抗原(CA)125 是现有的研究成果中发现的对于肿瘤诊断效能最高的标志物之一。CA125 可在多种肿瘤及妇科严重疾病患者血液中升高,虽然灵敏度较高,但存在特异度不足的问题^[4-5]。因此,寻找更多有效且特异性强的临床指标联合 CA125 对卵巢肿瘤进行辅助诊断具有重要的临床价值。研究表明多数卵巢癌患者存在凝血指标水平异常^[6-7],提示该类患者体内凝血系统被激活,这些指标是否参与了肿瘤的发生及进展有待进一步研究。本研究通过分析良性卵巢肿瘤患者与卵巢癌患者、不同国际妇产科协会(FIGO)分期患者、不同病理类型卵巢癌患者 4 项凝血指标及 CA125 水平改变,并对其联合用于卵巢癌的诊断价值进行评价,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以回顾性研究方式,选取皖南医学院第一附属医院/皖南医学院弋矶山医院 2016 年 4 月至 2019 年 11 月确诊为卵巢癌的住院患者 62 例纳入卵巢癌组,年龄 24~88 岁,平均(53.21±10.38)岁;另选择同期本院确诊为卵巢良性肿瘤的住院患者 62 例纳入良性肿瘤组,年龄 9~69 岁,平均(39.90±16.66)岁。卵巢癌组年龄明显高于良性肿瘤组,差异有统计学意义($t=4.80, P<0.05$)。纳入标准:(1)入院前未接受卵巢手术、放疗、化疗;(2)术后病理检查

符合《卵巢癌诊疗规范(2018 年版)》^[8];(3)入院前 2 个月内未接受影响凝血功能的药物治疗。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)合并其他感染及全身性系统疾病;(3)合并其他可能影响凝血功能的因素。本研究通过本院医学伦理委员会审批后进行。

1.2 仪器与试剂 采用雅培 i-2000 自动化学发光免疫分析仪对肿瘤标志物 CA125 进行检测;采用 sys-mex cs-5100 血凝仪对 4 项凝血指标中凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)进行检测,血小板计数(PLT)采用迈瑞 CAL8000 血细胞分析流水线进行检测。所用试剂均为相应仪器配套试剂。

1.3 方法 患者入院后、初始治疗前,采集空腹静脉血于免疫、凝血常规、血常规检测专用试管中,经相应处理后检测。检测全程严格遵照相关 SOP 文件,并由专业人员进行操作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理及统计分析。不符合正态分布的指标以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较采用秩和 Kolmogorov-Smirnow Z 检验或 Kruskal-Wallis H 检验;诊断价值采用受试者工作特征(ROC)曲线进行分析,图像采用 Graphpad 5.0 软件进行绘制。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 CA125 和 4 项凝血指标水平比较 卵巢癌组 CA125、TT、FIB、D-D、PLT 水平均高于良性肿瘤组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同分期卵巢癌患者 CA125 和 4 项凝血指标水平比较 卵巢癌早期(FIGO 分期 I~II 期)患者外周血 CA125、FIB 水平低于卵巢癌晚期(FIGO 分期 III~IV 期)患者,差异有统计学意义($P<0.05$),而 TT、D-D、PLT 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者 CA125 和 4 项凝血指标水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	CA125(U/mL)	TT(s)	FIB(g/L)	D-D(μg/mL)	PLT($\times 10^9$ /L)
卵巢癌组	62	795.5(253.9,1 000.0)	18.1(16.9,18.7)	3.66(2.86,4.69)	1.50(0.87,3.01)	229(185,321)
良性肿瘤组	62	15.5(10.6,28.9)	17.0(15.9,17.6)	2.35(1.96,2.85)	0.20(0.19,0.27)	209(148,240)
<i>Z</i>		5.078	2.213	3.325	4.852	1.703
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.006

注:CA125、TT、FIB、D-D、PLT 参考范围分别为 0.0~35.0 U/mL、13.0~20.0 s、1.80~4.50 g/L、0.00~0.50 μg/mL、(100~300) $\times 10^9$ /L。

表 2 不同分期卵巢癌患者 CA125 和 4 项凝血指标水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

FIGO 分期	<i>n</i>	CA125(U/mL)	TT(s)	FIB(g/L)	D-D(μg/mL)	PLT($\times 10^9$ /L)
I~II 期	23	227.0(51.4,507.5)	17.3(16.4,17.9)	3.26(2.68,3.90)	1.23(0.41,3.68)	195(168,299)
III~IV 期	39	1 000.0(418.5,1 000.0)	16.7(15.8,17.5)	3.91(3.15,4.80)	1.81(1.11,2.67)	249(193,350)
<i>Z</i>		2.110	0.901	1.572	1.209	1.286
<i>P</i>		<0.001	0.391	0.014	0.108	0.073

2.3 不同病理类型卵巢癌患者 CA125 和 4 项凝血指标水平比较 不同病理类型卵巢癌患者之间 CA125、D-D 水平比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 而 TT、FIB、PLT 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

表 3 不同病理类型卵巢癌患者 CA125 和 4 项凝血指标水平比较[M(P ₂₅ , P ₇₅)]						
病理类型	n	CA125(U/mL)	TT(s)	FIB(g/L)	D-D(μg/mL)	PLT(×10 ⁹ /L)
浆液性癌	29	981.1(381.3,1 000.0)	17.0(15.9,17.5)	3.71(2.80,4.74)	1.84(1.04,3.40)	251(189,332)
黏液性癌	15	201.8(131.8,426.9)	17.0(15.8,18.3)	3.46(2.65,3.91)	1.19(0.30,1.47)	196(167,317)
子宫内膜样腺癌	10	369.6(19.4,1 000.0)	17.8(16.4,18.4)	3.36(3.14,4.87)	0.61(0.23,1.25)	211(163,356)
透明细胞癌	8	132.6(48.6,286.0)	16.2(14.3,17.3)	3.57(2.88,4.46)	4.68(0.53,8.85)	176(122,186)
H		13.494	2.807	0.633	11.290	7.718
P		0.004	0.422	0.889	0.010	0.052

表 4 CA125 和 4 项凝血指标水平对卵巢癌的诊断价值分析						
指标	AUC	标准误	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	P
CA125	0.965	0.015	0.936~0.994	91.30	88.41	<0.001
TT	0.697	0.046	0.608~0.787	66.67	71.01	<0.001
FIB	0.852	0.032	0.790~0.913	82.61	72.46	<0.001
D-D	0.964	0.013	0.937~0.990	88.41	92.45	<0.001
PLT	0.659	0.046	0.568~0.749	68.12	52.17	0.001
CA125+TT+FIB+D-D+PLT	0.982	0.009	0.965~0.999	91.30	100.00	<0.001

3 讨 论

卵巢癌的主要临床特征包括骨盆疼痛和腹胀等, 这些症状的出现意味着肿瘤实体较大或存在腹水, 同时大多数患者存在凝血指标的改变, 因此, 卵巢癌的发生、发展和机体的凝血系统可能存在相互作用^[9-10]。一方面, 因肿瘤导致的凝血系统激活可能促进了肿瘤相关特异性静脉血栓的形成; 另一方面, 机体凝血系统的激活可能通过促进肿瘤生长、血管生成、侵袭、免疫逃逸和转移过程促进了肿瘤的进展^[11]。与其他指标相比, 凝血指标具有检测方便、价格低廉等优点, 将其联合用于卵巢癌的辅助诊断具有一定潜在的价值。

本研究结果显示, 良性卵巢肿瘤患者与卵巢癌患者之间凝血指标存在明显的差异, 这与金元等^[12]的研究结果一致。本研究中卵巢癌组年龄高于良性肿瘤组, 说明年龄本身也是导致卵巢肿瘤患者凝血指标改变的因素之一。恶性肿瘤中发生静脉栓塞的概率较大, 而血栓可对患者预后产生不良的影响, 说明恶性肿瘤造成了机体的肝脏功能损伤, 长时间的变化造成了凝血功能的改变, 同时形成的血栓又进一步增加了凝血因子的消耗, 导致其水平改变。本研究结果显示, 不同 FIGO 分期卵巢癌患者 FIB 比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 不同病理类型卵巢癌患者 D-D 比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。不同卵巢癌病理类型及分期的患者比较, 4 项凝血指标中存在明显差异的指标并不多, 这与已有的报道结果不一

2.4 CA125 和 4 项凝血指标对卵巢癌的诊断价值分析 与单项指标比较, 5 项指标联合检测的 ROC 曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度均有所增加, AUC 为 0.982, 特异度达到 100.00%, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

致^[13-14], 可能是不同研究之间选取对象的构成不同所导致的, 其背后机制仍有待研究。从总体来看, 在区分良恶性肿瘤时, 4 项凝血指标 TT、FIB、D-D、PLT 具有良好的诊断价值, ROC 曲线分析结果也体现了这一点。而 4 项凝血指标和 CA125 联合检测可提高对卵巢癌的诊断价值, 特异度高达 100.00%。而 FIB 与 CA125 联合检测可能对早期卵巢癌的辅助诊断有一定参考价值, D-D 与 CA125 联合检测可能对卵巢癌病理类型的区分方面有一定参考价值。本研究纳入的样本量相对较少, 且为单中心研究, 纳入的患者也以晚期卵巢癌和浆液性卵巢癌患者居多, 因此, 可能造成统计结果存在一定的偏倚。下一步应进行更深入的大样本研究, 为卵巢癌, 特别是早期卵巢癌的确诊提供更有价值的依据。

参考文献

[1] EISENHAUER E A. Real-world evidence in the treatment of ovarian cancer[J]. Ann Oncol, 2017, 28(1): vi-ii61-viii65.

[2] 陈金东. 中国各类癌症的发病率和死亡率现状及发展趋势[J]. 遵义医学院学报, 2018, 41(6): 653-662.

[3] DOCHEZ V, CAILLON H, VAUCEL E, et al. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review[J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 28-34.

[4] KOIZUME S, MIYAGI Y. Potential coagu-(下转第 446 页)

水肿等现象,故可以认为“血不利”容易产生“水”病。因“气为血之帅,血为气之母”,血行不畅则影响气机升降出入,气机阻滞则影响水液的代谢分布,导致水液停聚,故而气滞血瘀为根本,而水液停聚为病理产物,治疗上当以活血化瘀行气为主要任务,血脉通畅,气机正常,则“水”自然得到消除。本研究结果显示,3 组治疗后中医症状评分与西医体征评分均下降,3 组治疗后与治疗前比较,盆腔积液深度均降低,差异有统计学意义($P<0.05$),说明活血化瘀行气疗法治疗气滞血瘀型盆腔炎有效。

妇科千金胶囊对于盆腔炎的治疗是目前公认的较为有效的药物之一,对其临床研究也逐渐深入。定向透药疗法近年来在中医外治法中使用较多,但在盆腔炎治疗上仅有少量报道,其原理是根据生物电、仿生学、中医学及现代微电脑技术共同作用,使所需药物的有效成分能够通过定向推动力作用于病灶。本研究用药饼中红花所含的红花黄色素能抗血小板聚集、降低血液黏稠度、抗凝血、抑制血栓形成^[10],伸筋草、徐长卿具有活血化瘀之功效,肉桂、香附、延胡索有行气止痛、活血散瘀的功效,红藤、败酱草又能祛瘀止痛,诸药各司其职,共同达到活血行气止痛之功效。近 10 年来治疗气滞血瘀型盆腔炎的中药主要为香附、延胡索、红花、红藤、败酱草等^[11]。黄欲晓等^[12]也通过研究证明,活血化瘀药物能够改善盆腔炎患者的血流动力学指标。本研究结果显示,经治疗后,治疗 1 组与治疗 2 组的中医症状评分、西医体征评分、盆腔积液深度、复发率均低于对照组,说明单独定向透药疗法及定向透药联合妇科千金胶囊治疗气滞血瘀型盆腔炎疗效优于单独使用妇科千金胶囊。经治疗后,治疗 2 组显效率高于治疗 1 组,盆腔积液深度低于治疗 1 组,复发率低于治疗 1 组,说明定向透药疗法联合妇科千金胶囊能够明显增加治疗效果,减少

复发。其原理可能是将定向透药疗法与活血化瘀行气药物相结合,通过外治法改善患者血流动力,能与口服的妇科千金胶囊对盆腔炎产生协同作用,值得进一步深入研究。

参考文献

[1] 宋艳萍. 中西医结合治疗慢性盆腔炎的观察及护理[J]. 吉林医学, 2010, 31(25): 4414-4415.

[2] 刘晓娟, 范爱萍, 薛凤霞. 《2015 年美国疾病控制和预防中心关于盆腔炎的诊治规范》解读[J]. 国际妇产科学杂志, 2015, 42(6): 674-675.

[3] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 盆腔炎诊治规范(2019 修订版)[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(7): 433-437.

[4] 王俊平. 中西医结合治疗慢性盆腔炎的疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(3): 544.

[5] 郑筱蓁. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 243-252.

[6] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 5 版. 北京: 人民军医出版社, 2002: 313-315.

[7] 宗行万之助. 疼痛的估价: 用特殊的视觉模拟评分法作参考(VAS)[J]. 实用疼痛学杂志, 1994, 2(4): 153.

[8] 岳恒学, 刘瑞芬. 刘瑞芬教授治疗慢性盆腔炎特色探析[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(6): 464-465.

[9] 邢天伶, 林晓华. 金哲教授治疗盆腔炎后遗症经验[J]. 中国民族民间医药, 2014, 21(11): 162-163.

[10] 邹礼军. 红花注射液的临床应用研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(5): 718-720.

[11] 孔伟伟. 基于数据挖掘分析气滞血瘀型盆腔炎后遗症的用药规律及临床应用[D]. 济南: 山东中医药大学, 2018.

[12] 黄欲晓, 薛赛琴. 慢性盆腔炎中药治疗前后盆腔血流动力学分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(10): 932-934.

(收稿日期: 2020-05-10 修回日期: 2020-10-08)

(上接第 442 页)

lation factor-driven pro-inflammatory responses in ovarian cancer tissues associated with insufficient O₂ and plasma supply[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(4): 809-813.

[5] JAYSON G C, KOHN E C, KITCHENER H C, et al. Ovarian cancer[J]. Lancet, 2014, 384(9951): 1376-1388.

[6] SUNG P L, CHANG Y H, CHAO K C, et al. Task Force on Systematic Review and Meta-analysis of Ovarian Cancer. Global distribution pattern of histological subtypes of epithelial ovarian cancer: a database analysis and systematic review[J]. Gynecol Oncol, 2014, 133(2): 147-154.

[7] 陶绍能, 王莹莹, 戴云海, 等. 人附睾蛋白 4、CA125 和卵巢恶性肿瘤风险模式在卵巢癌诊断中的应用[J]. 皖南医学院学报, 2018, 37(6): 534-537.

[8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 卵巢癌诊疗规范(2018 年版)[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(2): 87-96.

[9] JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, et al. Cancer statistics,

2008[J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58(2): 71-96.

[10] SWIER N, VERSTEEG H H. Reciprocal links between venous thromboembolism, coagulation factors and ovarian cancer progression[J]. Thromb Res, 2017, 150: 8-18.

[11] GOFF B. Symptoms associated with ovarian cancer[J]. Clin Obstet Gynecol, 2012, 55(1): 36-42.

[12] 金元, 徐笑红, 张敏. 卵巢癌与肿瘤标志物及凝血功能变化的相关性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(23): 4095-4097.

[13] 周琦, 徐伏兰, 张蔚. 卵巢癌患者术后深静脉血栓形成的 Logistic 回归分析[J]. 武汉大学学报(医学版), 2019, 40(5): 747-751.

[14] 高翠红, 高庆双, 彭利红. 卵巢癌患者外周血 D-二聚体、FIB 水平与 IL-6 动态变化的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(4): 534-536.

(收稿日期: 2020-05-25 修回日期: 2020-10-25)