

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.08.004

D-二聚体在未治卵巢癌患者深静脉血栓发生诊断中的价值^{*}

梁凌云,赵骏达,林琳[△]

新疆医科大学第一附属医院妇科,新疆乌鲁木齐 830054

摘要:目的 探讨血清 D-二聚体检测在未接受临床治疗的卵巢癌患者中诊断深静脉血栓发生的价值。方法 选取 2017 年 6 月至 2019 年 3 月在新疆医科大学第一附属医院经手术或病理诊断的卵巢癌患者 110 例,于临床干预治疗前完善卵巢肿瘤标志物糖类抗原 125(CA125)和人附睾蛋白 4(HE4)检测,血浆 D-二聚体(DD)检测,以及妇科 B 超、双下肢血管 B 超、肺部血管造影(CTA)检查。分析卵巢癌患者中深静脉血栓的发生情况,比较 CA125、HE4 和 DD 水平在卵巢癌不同分期中的差异,以及 CA125、HE4、DD 在卵巢癌患者深静脉血栓发生诊断中的价值。结果 15.5% 的卵巢癌患者在临床干预治疗前发生了深静脉血栓,其中 94.2% 的深静脉血栓患者为晚期卵巢癌,88.2% 的深静脉血栓患者无明显临床症状。在未治卵巢癌患者中,形成深静脉血栓与未形成深静脉血栓组间比较,血浆 DD 水平差异有统计学意义($P<0.001$);血清 CA125 及 HE4 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。血浆 DD 水平诊断卵巢癌深静脉血栓形成的灵敏度为 70.6%,特异度为 89.2%,阳性预测值 54.5%,阴性预测值 94.3%,截断值为 1 894.0 ng/mL。结论 未治卵巢癌患者无症状性深静脉血栓发生的概率较高;血浆 DD 水平对未治卵巢癌深静脉血栓发生有诊断价值;选择合适的血浆 DD 诊断截断值,可有效协助临床诊断未治卵巢癌深静脉血栓的发生。

关键词:卵巢癌; D-二聚体; 深静脉血栓; 糖类抗原 125; 人附睾蛋白 4

中图法分类号:R711.75

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)08-1038-04

Value of D-dimer in diagnosing deep venous thrombosis for ovarian cancer before treatment^{*}

LIANG Lingyun, ZHAO Junda, LIN Lin[△]

Department of Gynecology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University,
Urumqi, Xinjiang 830054, China

Abstract: **Objective** To investigate the value of D-dimer in diagnosing deep venous thrombosis(DVT) occurrence for the patients with ovarian cancer without receiving treatment. **Methods** A total of 110 patients with operated or pathologically diagnosed ovarian cancer in the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from June 2017 to March 2019 were selected. The examinations of ovarian tumor markers carbohydrate antigen 125(CA125), human epididymal protein 4(HE4), plasma D-dimer(DD), gynecological ultrasonography, and vascular ultrasonography of both lower extremities and computed tomography(CT) pulmonary angiography were completed before operation. The occurrence situation of DVT among the patients with ovarian cancer was analyzed. The differences of CA125, HE4 and DD among different stages of ovarian cancer were analyzed. The value of CA125, HE4, DD in diagnosing DVT occurrence of ovarian cancer analyzed. **Results** DVT occurred in 15.5% of patients with ovarian cancer before clinical intervention, in which 94.2% of the patients with DVT had advanced ovarian cancer, and 88.2% of the patients with DVT had no obvious symptoms. Among the patients with untreated ovarian cancer, there was the statistically significant difference in plasma DD level between the DVT formation group and unformed DVT group ($P<0.001$). There was no statistically significant difference in serum CA125 and HE4 levels ($P>0.05$). The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and cut-off value of plasma DD level for diagnosing ovarian cancer DVT were 70.6%, 89.2%, 54.5%, 94.3% and 1 894.0 ng/mL respectively. **Conclusion** The incidence rate of asymptomatic DVT in the patients with untreated ovarian cancer is high. Plasma DD level has diagnos-

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81671420)。

作者简介:梁凌云,女,主治医师,主要从事妇科肿瘤及妇科内分泌方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: xjll2010@qq.com。

本文引用格式:梁凌云,赵骏达,林琳. D-二聚体在未治卵巢癌患者深静脉血栓发生诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(8): 1038-

tic value for the occurrence of untreated ovarian cancer DVT. The selection of appropriate DD cut-off value can effectively assist the clinic in diagnosing DVT in untreated ovarian cancers.

Key words: ovarian cancer; D-dimer; deep venous thrombosis; carbohydrate antigen 125; human epididymal protein 4

卵巢癌患者很多都伴有大量的腹水或大包块,压迫下腔静脉或盆腔静脉,导致下肢静脉回流受阻,有将近 20% 的卵巢癌患者发生深静脉血栓^[1-2]。无症状性深静脉血栓在临床治疗中可能会进展或表现出临床症状,包括下肢水肿、肺栓塞等,其中严重的急性肺栓塞是癌症患者的首要死因^[3-4]。因此在卵巢癌治疗前准确判断是否发生深静脉血栓非常重要。血浆 D-二聚体(DD)检测是筛查静脉血栓形成的常用方法^[5],但是临床上至今对于 DD 诊断卵巢癌深静脉血栓发生的标准没有定论,据此,本文将探讨 DD 在诊断临床干预治疗前卵巢癌患者深静脉血栓发生的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 6 月至 2019 年 3 月在新疆医科大学第一附属医院经手术或病理诊断的卵巢癌患者 110 例,研究对象中位年龄 53 岁;按 FIGO 分期 2014 进行分类,研究对象中卵巢癌 I 期 26 例(23.6%),II 期 7 例(6.4%),III 期 56 例(50.9%),IV 期 21 例(19.1%)。

1.2 方法

1.2.1 影像学检查 于卵巢癌临床干预治疗前,所有患者进行妇科 B 超、双下肢血管 B 超及肺部血管造影(CTA)检查。(1)采用妇科超声诊断仪(三星 H60)检查子宫、双侧附件及盆腔情况。(2)采用肢体血管超声诊断仪(Aixplorer,法国)检测下肢动、静脉血栓形成情况。周围型血管包括胫前动、静脉,胫后动、静脉,腓动、静脉,腓动、静脉;中心型血管包括股浅动、静脉,股总动、静脉。以观察到下肢深静脉血栓形成判定为阳性。(3)采用肺 CTA 检查仪器(GE, Light Speed VCT)检查肺栓塞情况,以发现肺部血管栓塞判断为阳性。CTA 造影剂选用碘海醇注射液(上海通用电气药业,35 g/100 mL),用法为 1.0~1.5 mL/kg。

1.2.2 血液指标检测 于卵巢癌患者临床干预治疗前,检测所有患者血清卵巢肿瘤标志物糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4),以及血浆 D-二聚体(DD)水平。血清 CA125 和 HE4 检测采用化学发光分析仪定量检测,以 CA125 水平>47 U/mL,HE4 水平>70 pmol/L 判定结果为阳性。血浆 DD 水平检测采用免疫比浊定量法,检测仪器型号为 IL 公司生产的 ACL-TOP,以血浆 DD 水平>280 ng/mL 判定结果为阳性,筛查血栓形成高风险人群。上述检测过程

及结果判读均严格按照操作说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析。计量资料符合偏态分布,用中位数和四分位数 $[M(Q_1 \sim Q_3)]$ 表示,组间比较采用非参数检验 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。诊断效率通过绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)并根据约登指数判断。

2 结果

2.1 未治卵巢癌患者深静脉血栓发生情况 在 110 例卵巢癌患者中,15.5%(17 例)发生了下肢深静脉血栓,其中周围型静脉血栓形成 10 例,中心型静脉血栓形成 4 例,混合型静脉血栓形成 3 例,肺栓塞 8 例。下肢深静脉血栓合并肺栓塞的比例为 47.1%(8/17),其中中心型及混合型静脉血栓形成合并肺栓塞的比例为 71.4%,周围型静脉血栓形成合并肺栓塞的比例为 28.6%,两者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。其中 15 例深静脉血栓形成患者无明显临床症状,2 例患者发生患侧下肢水肿,所有肺栓塞患者均未出现明显呼吸困难症状。

2.2 未治卵巢癌深静脉血栓形成患者检测指标情况 在 110 例卵巢癌患者中,83.6%(92/110)的患者血浆 DD 水平升高,81.8%(90/110)的患者血清 CA125 水平升高,70.9%(78/110)的患者血清 HE4 水平升高。17 例卵巢癌深静脉血栓患者年龄为 51(48~65)岁,FIGO 分期 I 期 1 例、III 期 8 例、IV 期 8 例。17 例患者均出现血浆 DD 水平明显升高、血清 CA125 水平升高,76.5%(13/17)的患者血清 HE4 水平升高(HE4>70 U/mL);94.1%(16/17)的患者为晚期卵巢癌(III/IV 期)。110 例未治卵巢癌患者中深静脉血栓形成组与深静脉血栓未形成组间 CA125、HE4、DD 水平比较,结果两组间血浆 DD 水平差异有统计学意义($P<0.001$),血清 CA125 和 HE4 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.3 各检测指标诊断未治卵巢癌患者深静脉血栓发生的效率 图 1 显示了不同检测指标诊断未治卵巢癌深静脉血栓发生的 ROC 曲线,其中血浆 DD 的曲线下面积为 0.868(95%CI:0.777~0.960),血清 CA125 的曲线下面积为 0.557(95%CI:0.424~0.690),血清 HE4 的曲线下面积为 0.563(95%CI:0.411~0.714)。CA125 和 HE4 对于诊断深静脉血栓的发生均无统计学意义($P>0.05$);而血浆 DD 检

测有统计学意义($P<0.001$)。DD 诊断未治卵巢癌深静脉血栓发生的约登指数为 0.598,其截断值为

1 894.0 ng/mL,灵敏度为 70.6%,特异度为 89.2%,阳性预测值 54.5%,阴性预测值 94.3%。

表 1 未治卵巢癌发生和不发生深静脉血栓的检测结果比较[M(Q₁~Q₃)]

组别	n	CA125(U/mL)	HE4(pmol/L)	DD(ng/mL)
深静脉血栓形成组	17	376.9(98.4~600.0)	488.1(71.7~914.2)	3 246.0(1 227.5~3 972.0)
深静脉血栓未形成组	93	250.6(56.5~600.0)	187.8(61.1~635.8)	744.0(348.5~1 209.5)
U		700.50	691.50	208.00
P		0.450	0.413	<0.001

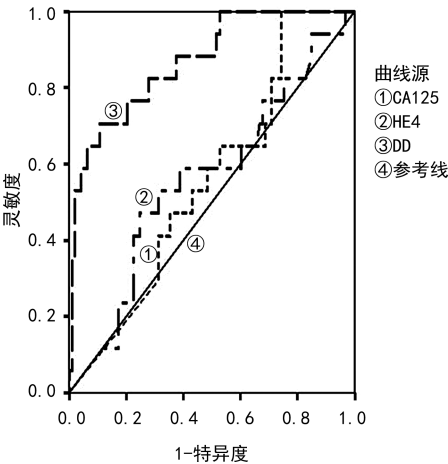


图 1 不同检测指标诊断未治卵巢癌深静脉血栓发生的 ROC 曲线分析

3 讨 论

本文选择 110 例临床干预治疗前的卵巢癌患者为研究对象,用血浆 DD 水平检测筛查静脉血栓形成情况,以血管超声检查及肺部 CTA 检查作为确诊方法。研究期间,纳入的Ⅲ/Ⅳ期卵巢癌患者 77 例,Ⅰ/Ⅱ期卵巢癌患者 33 例,以晚期卵巢癌居多;在所有研究对象中,83.6%的患者血浆 DD 水平升高,81.8%的患者血清 CA125 水平升高,70.9%的患者血清 HE4 水平升高;提示上述 3 个检测指标对于卵巢癌的诊断具有重要意义。文献报道血清 CA125、HE4 检测联合血浆 DD 检测可明显提高卵巢癌的诊断水平,是筛查卵巢癌及评估卵巢癌复发及预后的优选标志物^[6]。但血浆 DD 作为筛查血栓形成的指标,也被认为是评估卵巢癌复发的独立危险因素^[7]。研究显示,恶性肿瘤患者血液处于高凝状态,可能与肿瘤组织释放组织因子促凝有关^[8]。在临床干预治疗前,本研究得出初治卵巢癌深静脉血栓发生的概率为 15.5%,略低于 KAWAGUCHI 等^[9]报道的 16%~25%。文中 17 例深静脉血栓形成患者中,88.2%的患者无明显临床症状,与 EBINA 等^[10]报道的 84.4%相近,提示未治卵巢癌患者中无症状性深静脉血栓形成的比例较高。由于下肢深静脉血栓在活动后可发生栓子脱落导致急性肺栓塞,进展为大面积

肺栓塞致死率高,故临床上对可疑卵巢癌患者,应积极做好无症状下肢性静脉血栓的筛查工作。文中下肢深静脉血栓形成合并肺栓塞发生的概率为 47.1%,与李文智等^[11]报道的 50.1%接近,具有较高的发生率;且中心型及混合型下肢深静脉血栓并发肺栓塞的概率明显高于周围型下肢深静脉血栓,临床上更应警惕下肢中心型静脉血栓的发生。DD 作为凝血-纤溶动态平衡中交联纤维蛋白特异性降解产物,是筛查血栓形成的有效指标,尤其在血栓排除性诊断中的应用价值较高^[5]。国外有研究报道,血浆 DD 检测深静脉血栓形成的灵敏度和阴性预测值为 80%~100%,特异度和阳性预测值为 20%~60%^[12]。国内有研究报道,血浆 DD 诊断下肢深静脉血栓形成的灵敏度及阴性预测值均为 100.0%,特异度和阳性预测值分别为 46.9%和 89.0%,均略高于国外报道,可能跟研究人群差异有一定关系^[13]。总体上,血浆 DD 筛查深静脉血栓形成的特异度和阳性预测值偏低,与其水平升高也与感染、妊娠等其他情况有关^[14],因此临床上应选取适当的 DD 截断值筛查深静脉血栓形成。卵巢癌患者是下肢深静脉血栓形成的高危人群^[15],CA125 和 HE4 与血栓特异性指标 DD 在卵巢癌的诊断中均具有重要作用,但 CA125 和 HE4 在诊断未经临床干预的卵巢癌并发静脉血栓时,是否仍同血浆 DD 一样具有临床意义,是本研究探讨的问题。因此,本研究对比了未治卵巢癌深静脉血栓形成组和非深静脉血栓形成组 CA125、HE4、DD 水平差异,结果血浆 DD 水平在两组间差异有统计学意义($P<0.001$);血清 CA125 和 HE4 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。用 ROC 曲线分析 CA125、HE4、DD 诊断未治卵巢癌深静脉血栓形成的效率,结果彻底剔除卵巢肿瘤标记物 CA125 和 HE4,纳入血浆 DD 作进一步分析。在 ROC 曲线分析中,本研究得出血浆 DD 在取截断值水平为 1 894.0 ng/mL 时,得到最佳的诊断效率,此时其诊断未治卵巢癌深静脉血栓形成的灵敏度为 70.6%,特异度为 89.2%,阳性预测值 54.5%,阴性预测值 94.3%。

血浆 DD 水平检测是一种简单、灵活、有效的血栓筛查手段,但针对不同的患者,可能筛查标准存在一定的差异。对于无症状的卵巢癌深静脉血栓形成患者,本研究得出最佳的血浆 DD 筛查截断值低于本院的血栓形成危急值标准(2 000 ng/mL)^[14]。卵巢癌患者是下肢深静脉血栓形成的高危人群,且无症状性深静脉血栓的发生概率较高,故对于初诊的卵巢癌患者,血浆 DD 检测应同卵巢肿瘤标志物一样作为常规筛查手段,并适当降低血栓阳性筛查标准。另外,本研究在观察 17 例深静脉血栓形成患者的相关数据时发现,血浆 DD 水平与下肢深静脉血栓发生的严重程度并无一致性关系^[10],因此建议临床上联合血浆 DD 检测和下肢血管超声检查,筛查卵巢癌无症状性深静脉血栓的发生,对阳性结果患者应及时采取抗凝措施或延迟妇科手术或化疗治疗,避免病情进展。

参考文献

- [1] ABU SAADEH F, NORRIS L, O' TOOLE S, et al. Venous thromboembolism in ovarian cancer: incidence, risk factors and impact on survival[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013, 170(1): 214-218.
- [2] SATOH T, OKI A, UNO K, et al. High incidence of silent venous thromboembolism before treatment in ovarian cancer[J]. Br J Cancer, 2007, 97(8): 1053-1057.
- [3] MAHAJAN A, BRUNSON A, WHITE R, et al. The epidemiology of cancer-associated venous thromboembolism: an update[J]. Semin Thromb Hemost, 2019, 45(4): 321-325.
- [4] KHORANA A A, CARRIER M, GARCIA D A, et al. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism[J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 41(1): 81-91.
- [5] 陈青山, 章智荣, 董红红, 等.《胸部恶性肿瘤围术期静脉血栓栓塞症预防中国专家共识(2018 版)》解读之 D-二聚

- 体篇[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(12): 761-766.
- [6] 马爱矿, 高华丽, 王敏, 等. HE4、CA125 和 CA199 联合 D-二聚体检测在卵巢癌早期诊断中的应用[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(7): 793-795.
- [7] 刘建军, 崔林, 刘兴祥, 等. 血浆 D-二聚体水平与卵巢癌患者临床特征及化疗预后的关系研究[J]. 癌症进展, 2018, 16(6): 766-769.
- [8] AY C, PABINGER I, COHEN A T. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management[J]. Thromb Haemost, 2017, 117(2): 219-230.
- [9] 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.
- [10] EBINA Y, UCHIYAMA M, IMAFUKU H, et al. Risk factors for deep venous thrombosis in women with ovarian cancer[J]. Medicine, 2018, 97(23): e11009.
- [11] 李文智, 罗林, 杨昆良, 等. CT 肺动脉成像联合下肢静脉成像评估肺动脉栓塞与下肢深静脉血栓的相关性[J]. 中国医学影像技术, 2016, 32(4): 521-525.
- [12] 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.
- [13] 李瑞娟, 赵爽, 潘玲. 下肢深静脉血栓患者的血浆 D-二聚体的检测分析[J]. 中国伤残医学, 2016, 24(11): 78-79.
- [14] 梁凌云, 陈艳霞, 何艳. 高水平 D-二聚体在血栓性疾病诊断中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(10): 1328-1331.
- [15] SWIER N, VERSTEEG H H. Reciprocal links between venous thromboembolism, coagulation factors and ovarian cancer progression[J]. Thromb Res, 2017, 150: 8-18.

(收稿日期: 2020-02-26 修回日期: 2021-01-06)

(上接第 1037 页)

- [7] PÖS O, BIRÓ O, SZEMES T, et al. Circulating cell-free nucleic acids: characteristics and applications[J]. Eur J Hum Genet, 2018, 26(7): 937-945.
- [8] 李铁军, 张孝卫. 循环游离 DNA 的定量检测及面临的问题[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2017, 9(3): 215-219.
- [9] FINNING K M, CHITTY L S. Non-invasive fetal sex determination: impact on clinical practice[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2008, 13(2): 69-75.
- [10] CHAN K C A, JIANG P, ZHENG Y W, et al. Cancer genome scanning in plasma: detection of tumor-associated copy number aberrations, single-nucleotide variants, and tumoral heterogeneity by massively parallel sequencing[J]. Clin Chem, 2013, 59(1): 211-224.

- [11] NORTON S E, LECHNER J M, WILLIAMST, et al. A stabilizing reagent prevents cell-free DNA contamination by cellular DNA in plasma during blood sample storage and shipping as determined by digital PCR[J]. Clin Biochem, 2013, 46(15): 1561-1565.
- [12] WEI L, WU W, HAN L, et al. A quantitative analysis of the potential biomarkers of non-small cell lung cancer by circulating cell-free DNA[J]. Oncology Letters, 2018, 16(4): 4353-4360.
- [13] JIANG P Y, LO Y M D. The long and short of circulating cell-free dna and the ins and outs of molecular diagnostics[J]. Trends Genet, 2016, 32(6): 360-371.

(收稿日期: 2020-05-30 修回日期: 2021-01-26)