

• 临床检验研究论著 •

血浆 D-二聚体及凝血指标在卵巢癌患者中的应用价值^{*}宫 辉¹, 高玲娟¹, 苏亚娟^{2△}

(1. 南京市妇幼保健院检验科, 江苏南京 210004; 2. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院检验科, 黑龙江哈尔滨 150081)

摘要:目的 通过检测卵巢癌患者常规凝血指标及血浆中 D-二聚体水平, 探讨血浆 D-二聚体及凝血指标在卵巢癌患者中的临床应用价值。方法 测定 84 例卵巢癌患者和 25 例卵巢良性肿瘤患者, 分析凝血功能水平、血浆 D-二聚体水平, 评估手术前血浆 D-二聚体水平在监测卵巢癌病程中的应用价值。结果 卵巢癌组 D-二聚体及纤维蛋白原(FBG)水平明显高于良性肿瘤对照组($P < 0.01$); 并且卵巢癌Ⅲ~Ⅳ 期患者 D-二聚体及 FBG 水平均高于卵巢癌Ⅰ~Ⅱ 期患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 提示卵巢癌患者凝血及纤溶功能障碍随病情发展呈现加重趋势。结论 D-二聚体在卵巢肿瘤时可以反映纤溶功能的过度激活, 提示晚期卵巢癌患者的生存期和预后效果。D-二聚体水平在卵巢癌发生血栓的早期预防、早期诊断、早期治疗及提高预后有重要意义。

关键词:卵巢癌; 凝血功能; D-二聚体**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2014.24.004**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2014)24-3307-02**Application value of plasma D-dimer and coagulation indicators in patients with ovarian cancer**Gong Hui¹, Gao Lingjuan¹, Su Yajuan^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital, Nanjing, Jiangsu 210004, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150081, China.)

Abstract: Objective To investigate the application value of plasma D-dimer and coagulation indicators in the patients with ovarian cancer by detecting the routine coagulation indicators and plasma D-dimer level. **Methods** The plasma D-dimer and coagulation indicators levels were measured in 84 patients with ovarian cancer and 25 patients with benign ovarian tumor. The application value of preoperative plasma D-dimer level in monitoring the disease course of ovarian cancer was evaluated. **Results** The plasma levels of D-dimer and FBG in the ovarian cancer group were significantly higher than those in the ovarian benign tumor control group($P < 0.01$); moreover the plasma levels of D-dimer and FBG in the patients with the stage Ⅲ~Ⅳ ovarian cancer were significantly higher than those in the patients with the stage Ⅰ~Ⅱ ovarian cancer, the differences had statistical significance($P < 0.05$), which prompting that the coagulation and fibrinolysis dysfunction in the patients with ovarian cancer exhibited the aggravating trend with the disease condition progression. **Conclusion** D-dimer may reflect the excessive activation of fibrinolysis function in ovarian tumor, which prompting the survival period and prognosis in the patients with advanced ovarian cancer. The plasma D-dimer level has the important significance to early prevention, early diagnosis, early treatment and improve the prognosis in the thrombosis occurrence in ovarian cancer.

Key words:ovarian cancer; coagulation function; D-dimer

卵巢癌是妇科常见恶性肿瘤之一, 其发病率居妇科肿瘤第三位。然而卵巢癌的死亡率高居妇科肿瘤首位, 5 年生存率仍然徘徊在 30% 左右。卵巢癌起病隐匿、缺乏特异性症状, 确诊时常为晚期, 预后不良。有研究报道, 90% 以上的恶性肿瘤患者可能出现凝血功能相关指标异常, 这可能导致血栓性并发症的发生^[1]。卵巢癌患者的治疗如手术、化疗等均能增加静脉血栓栓塞的危险。本研究观察血浆 D-二聚体水平、凝血功能在卵巢癌患者中的变化, 旨在为卵巢癌的鉴别诊断和预后以及预防血栓的发生提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料 卵巢恶性肿瘤组: 2012 年 1 月至 2013 年 1 月间在南京妇幼保健院就诊并经病理诊断确诊的住院患者, 共 84 例, 年龄 15~72 岁, 中位年龄 52 岁。按国际妇产科联盟

(FIGO) 标准对患者分组, 其中Ⅰ期 10 例, Ⅱ期 9 例, Ⅲ期 45 例, Ⅳ期 20 例。卵巢良性肿瘤组: 同期住院并由病理确诊为卵巢囊肿、囊腺瘤、成熟性畸胎瘤等良性肿瘤的患者共 25 例, 年龄 18~70 岁, 中位年龄 45 岁。所有纳入统计者均未接受过手术及放、化疗。近 1 周内无感染性疾病, 无血栓及出血性疾病, 未使用影响凝血及止血的药物。

1.2 标本采集 采用枸橼酸钠抗凝真空管采集静脉血 1.8 mL, 2 h 内送检, 检测过程及结果判读均严格按照操作说明进行。

1.3 仪器与试剂 所有患者 D-二聚体水平均采用 Siemens 公司提供的试剂盒及配套质控在 Sysmex CA7000 全自动凝血分析仪上检测。测定原理为免疫比浊法, 检测前确保试剂稳定性及质控在控。D-二聚体参考范围为小于 250 μg/L。

* 基金项目: 国家自然科学青年基金资助项目(81202039); 黑龙江省自然科学基金资助项目(QC2012C037)。 作者简介: 宫辉, 男, 主管技师, 主要从事临床基础检验研究。 △ 通讯作者, Tel: 13074531975, E-mail: suyajuan1977@sina.com。

1.4 统计学处理 应用SPSS13.0软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组凝血功能和D-二聚体水平比较 由表1可见,卵巢癌患者FBG、D-二聚体水平较卵巢良性肿瘤有明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$);APTT、PT、TT水平2组差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 卵巢良、恶性肿瘤凝血功能和D-二聚体水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	恶性肿瘤组($n=84$)	良性肿瘤组($n=25$)	P
PT(s)	12.67±1.26	11.80±1.33	>0.05
APTT(s)	27.73±6.61	26.29±6.92	>0.05
TT(s)	16.82±1.85	15.42±1.32	>0.05
FBG(g/L)	3.47±1.30	2.63±0.38	<0.01
D-二聚体(μg/L)	392.51±194.30	126.57±41.93	<0.01

2.2 卵巢癌不同病理分期凝血功能和D-二聚体水平比较 见表2。由表2可见,卵巢癌Ⅲ~Ⅳ期患者Fbg及D-二聚体水平较Ⅰ~Ⅱ期患者明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);APTT、PT、TT无这种表现,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表2 卵巢癌不同病理分期患者凝血功能和D-二聚体水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	I~II期患者($n=19$)	III~IV期患者($n=65$)	P
PT(s)	12.3±0.72	12.78±0.87	>0.05
APTT(s)	34.26±3.65	33.95±4.2	>0.05
TT(s)	15.95±1.26	16.03±1.17	>0.05
FBG(g/L)	3.85±1.19	4.39±1.26	<0.05
D-二聚体(μg/L)	213.00±101.19	587.00±210.28	<0.05

3 讨 论

研究表明,约50%的癌症患者和90%的转移性肿瘤患者可发生凝血机制异常,血栓栓塞(VTE)已成为肿瘤患者死亡的主要原因^[2]。所以,肿瘤患者术前凝血功能的监测以及血栓筛查是很重要的。血浆中D-二聚体水平可反映凝血和纤溶系统的激活。现在已经成为术前血栓筛查的指标。

卵巢癌是女性肿瘤中血栓发生率比较高的肿瘤,因为卵巢癌患者的治疗如手术、化疗等均能增加静脉血栓栓塞的危险。研究发现,卵巢癌细胞凝血蛋白酶基因过度表达,导致组织因子和凝血酶受体增多,这可能是卵巢癌血栓栓塞高危的一个原因。卵巢癌细胞还能产生多种重要的细胞因子。通过不同的机制来调控抗凝蛋白C系统以及通过刺激PAI-1的产生,损害纤溶系统致血栓形成。卵巢癌细胞还能分泌另外一种重要的细胞因子,血管内皮生长因子(VEGF)可以激活全身系统性凝血;并可诱导内皮细胞释放vWF因子,促进血小板黏附^[3];它还是内皮细胞丝裂原、趋化因子和巨噬细胞趋化因子,且可诱导组织因子表达。由于卵巢癌的高发血栓栓塞,卵巢癌的血栓筛查就显得极为重要。

D-二聚体是纤维蛋白单体经活化因子Ⅲ交联后,再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物,是一个特异性的纤溶过程标记物。D-二聚体来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块,其血浆浓度升高是继发性纤溶的特征表现^[4]。癌症患者术后

血栓(特别是下肢静脉血栓及肺梗死)发生率可高达50%,其中90%患者D-二聚体水平升高。肿瘤细胞内容物中有一种高糖物质,结构类似组织因子,在代谢过程中可以显著激活凝血系统,导致血栓形成,使D-二聚体水平显著增高,高D-二聚体水平的患者可能处在一种高凝状态。以前的报道表明升高的D-二聚体浓度和血栓发生呈正相关。本研究发现良、恶性卵巢肿瘤患者组间差异有统计学意义,且随FIGO分期升高,患者D-二聚体水平明显升高,分期越晚D-二聚体水平越高,提示卵巢癌患者凝血及纤溶功能障碍随病情发展呈现加重趋势^[5]。也有研究表明术前D-二聚体水平越高,患者手术的预后越差,生存期越短^[6]。对卵巢癌患者进行血浆D-二聚体检测,对患者是否伴有DIC和血栓的诊断,具有十分重要的参考价值。

Fbg是凝血系统中的重要蛋白质,由肝细胞和巨核细胞合成分泌,是急性期蛋白,其浓度可以反映体内血栓前状态,FBG升高不仅为血凝过程提供了较高水平的酶促反应底物,同时可使血液黏滞性增高,红细胞聚集性增强,血液流动性降低,进而影响血浆的循环,与血管因子一起促进血栓形成。Fbg水平升高是血栓形成的重要危险因素。本研究发现良、恶性卵巢肿瘤患者组间Fbg水平差异有统计学意义,卵巢癌组FBG水平明显高于良性肿瘤对照组($P<0.01$);并且卵巢癌Ⅲ~Ⅳ期患者FBG水平均高于卵巢癌Ⅰ~Ⅱ期患者,差异有统计学意义。有研究发现在肿瘤的快速生长和进入血循环转移时Fbg水平极高,肿瘤患者化疗和放疗时可用Fbg作为随访内容之一,Fbg水平可能预示肿瘤发展程度的一个指标^[7]。

综上所述,Fbg和D-二聚体可作为卵巢良、恶性肿瘤及卵巢癌各临床分期级别的判断指标,适时监测这些指标有助于发现血栓栓塞的发生,以便及时干预。对卵巢癌患者手术前后检测血浆中D-二聚体浓度,筛查血栓高风险人群,结合超声检查,可早预防、早诊断、早治疗,改善患者的预后。凝血指标和D-二聚体对卵巢癌的临床诊断、治疗和预后有着重要的临床价值。

参考文献

- [1] 喻晓洁,胡小青.卵巢癌与血栓形成[J].实用临床医学,2009,11(1):132-134.
- [2] Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the cancer patients[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(42):4839-4847.
- [3] Satoh T, Oki A, Uno K, et al. High incidence of silent venous thromboembolism before treatment in ovarian cancer[J]. Brit J Cancer, 2007, 97(10):1053-1057.
- [4] Cushman M, Folsom AR, Wang L, et al. Fibrin fragment D dimer and the risk of future venous thrombosis[J]. Blood, 2003, 101(12):1243-1248.
- [5] Batschauer APB, Figueiredo CP, Bueno EC, et al. D-dimer as a possible prognostic marker of operable hormone receptor-negative breast cancer[J]. Ann Oncol, 2010, 21(12):1267-1272.
- [6] Masatoshi O, Yoshitake A, Takashi O, et al. High preoperative plasma D-dimer level is associated with advanced tumor stage and short survival after curative resection in patients with colorectal cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2011, 31(8):388-394.
- [7] Emst E. Fibrinogen: an important risk factor for atherosclerotic diseases[J]. Ann Med, 1994, 26(1):15-18.