

- SNHG1/microRNA-195-5p/Yes-associated protein axis affects the proliferation and metastasis of gastric cancer via the Hippo signaling pathway[J]. Funct Integr Genomics, 2022, 22(5): 1043-1055.
- [21] 韦伊尔, 洗乐武, 田艳, 等. lncRNA SNHG1 调控 miR-5195-3p 抑制 IL-6 诱导的胃癌细胞增殖和转移[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(3): 550-559.
- [22] MA H, DONG A. Dysregulation of lncRNA SNHG1/miR-145 axis affects the biological function of human carotid artery smooth muscle cells as a mechanism of carotid artery restenosis[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(5): 423.
- [23] 黄鹏翔, 施烯, 崔静. lncRNA SNHG1 通过抑制 p27^{kip1} 促进胃癌细胞的增殖作用[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(14): 2378-2384.
- [24] SALVATORI S, MARAFINI I, LAUDISI F, et al. Helicobacter pylori and gastric cancer: pathogenetic mechanisms[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2895.
- [25] 竟晓慧, 李凌雪, 韩涛涛, 等. 长链非编码 RNA 浆细胞瘤多样异位基因 1 对幽门螺旋杆菌感染胃上皮细胞系引起的炎症反应和细胞迁移的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2020, 42(2): 228-235.
- [26] 曲雪, 刘琦, 赵鑫, 等. Cag A 阳性幽门螺杆菌对胃癌细胞 lncRNA DLEU2 表达及上皮间质转化的影响[J]. 山东医药, 2023, 63(1): 1-5.
- [27] LIU S, YIN H, ZHENG S, et al. Differentially expressed mRNAs and their long noncoding RNA regulatory network with helicobacter pylori-associated diseases including atrophic gastritis and gastric cancer[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 3012193.

(收稿日期:2024-02-26 修回日期:2024-04-09)

血浆 D-二聚体与胃癌临床病理特征、预后的关系分析^{*}

陈雪茹¹, 钟晨², 张丽翠¹, 夏林林¹, 马雅静^{1△}

石河子大学第一附属医院:1. 检验中心;2. 甲乳外科, 新疆石河子 832000

摘要:目的 探讨血浆 D-二聚体与胃癌患者临床病理特征、预后的关系。方法 选取 2019 年 6 月至 2022 年 12 月在该院就诊的 63 例胃癌患者作为胃癌组, 48 例慢性胃炎患者作为慢性胃炎组, 另选取该院体检健康者 74 例作为对照组。分析比较 3 组 D-二聚体水平, 以及胃癌患者 D-二聚体水平与临床病理特征的关系; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 D-二聚体的诊断价值; 采用 Logistic 回归分析影响胃癌患者预后的危险因素。结果 胃癌组较慢性胃炎组、对照组 D-二聚体水平均显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。D-二聚体水平与胃癌患者临床 TNM(cTNM)分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移有关, Ⅲ~Ⅳ 期 D-二聚体水平显著高于 0~Ⅱ 期($P < 0.001$), 低分化组 D-二聚体水平显著高于中高分化组($P < 0.05$), 淋巴结转移组 D-二聚体水平显著高于淋巴结未转移组($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, D-二聚体区分胃癌组与对照组的曲线下面积(AUC)为 0.926, 灵敏度为 93.24%, 特异度为 85.71%; D-二聚体区分胃癌组与慢性胃炎组 AUC 为 0.871, 灵敏度为 78.57%, 特异度为 82.54%。D-二聚体、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)199 及 CA724 均是胃癌患者预后不良的危险因素($OR > 1, P < 0.05$)。结论 血浆 D-二聚体与胃癌临床病理特征及预后有关, 对胃癌患者诊断及预后预测有一定价值。

关键词: D-二聚体; 胃癌; 肿瘤标志物; 临床病理特征; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.18.020

文章编号: 1673-4130(2024)18-2281-05

中图法分类号: R446.1; R735.2

文献标志码: A

胃癌是全球第五大常见癌症, 也是第三大癌症死亡原因, 具有高发病率和高死亡率的特点^[1]。胃癌发病率在男性中位于肺癌、前列腺癌、结直肠癌和膀胱癌之后, 在女性中位于乳腺癌、结直肠癌、肺癌和宫颈癌之后^[2]。根据 GLOBOCAN 发布的最新数据, 2020 年全球胃癌病例如达 108.9 万, 同年 76.9 万胃癌患者死亡^[3]。我国胃癌患者中早期胃癌仅 20%, 大多数胃癌患者发现时已为进展期, 5 年生存率 $< 50\%$ ^[4]。目

前, 胃癌的诊断主要依赖于胃镜检查和活检, 但该方法具有侵入性, 并且一定程度上依赖于操作者的技能水平^[5]。当前, 虽然关于胃癌分子标志物的研究较多, 但临幊上应用于胃癌早期诊断、预后判断和复发监测的生物标志物仍以传统的血清肿瘤标志物为主, 如癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)199、CA724^[6]。因此, 寻找可动态观察肿瘤发生发展及预后, 从而提高胃癌检出率和鉴别诊断准确度的生物标志物至关重要^[7]。

* 基金项目:兵团科技计划项目(2022ZD035);2021 年院级科技计划立项项目(QN202103)。

△ 通信作者, E-mail: mayajing2912@126.com。

高凝状态在恶性肿瘤患者中非常常见,可导致血栓形成等并发症,是胃癌患者死亡的常见诱因^[8]。越来越多的研究表明,凝血功能紊乱可能与恶性肿瘤的发生发展及预后有关,肿瘤患者的亚临床高凝状态可通过凝血系统相关实验室检查项目检出^[9-10]。肿瘤导致凝血系统激活的发病机制十分复杂,肿瘤患者体内正常宿主细胞对肿瘤产生炎症反应,分泌炎症介质如肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-3、IL-6,可激活凝血系统,在癌症相关的高凝状态甚至血栓形成中发挥重要作用^[11]。随着肿瘤的发生发展,患者的高凝状态会发生进展与恶化;同时,肿瘤患者高凝状态会进一步促进肿瘤的增殖、侵袭与转移,进而影响肿瘤的临床病理特征及分子生物学特征^[12]。本研究通过分析胃癌患者血浆 D-二聚体水平的特点,探讨血浆 D-二聚体与临床病理特征及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月至 2022 年 12 月在本院就诊的 63 例胃癌患者作为胃癌组,48 例慢性胃炎患者作为慢性胃炎组,另选取本院体检健康者 74 例作为对照组。纳入标准:(1)胃癌组患者均符合《胃癌诊疗指南》(2022 年版)中关于胃腺癌的诊断标准,经胃镜或病理活检确诊^[7];(2)慢性胃炎组均经胃镜或病理活检确诊^[13];(3)入院前未经治疗;(4)生存期 ≥ 3 个月;(5)患者首次治疗前 7 d 内有血浆凝血系统检查及血清肿瘤标志物数据,临床资料完整。排除标准:(1)患有其他恶性肿瘤疾病者;(2)患有严重免疫缺陷或自身免疫性疾病者、血液系统疾病者、严重肝功能不全和肾功能不全者;(3)6 个月内有手术、外伤、出血和烧伤史者;(4)6 个月内患有血栓性疾病者;(5)患有心房颤动、动脉夹层和心力衰竭者;(6)6 个月内严重感染者;(7)长期应用免疫抑制剂、糖皮质激素、抗凝药物者;(8)妊娠期女性。胃癌组男 46 例,女 17 例;年龄 33~87 岁,平均(63.49 \pm 11.80)岁。慢性胃炎组男 22 例,女 20 例;年龄 23~71 岁,平均(54.74 \pm 9.38)岁。对照组男 53 例,女 21 例;年龄 26~78 岁,平均(51.69 \pm 8.17)岁。3 组性别比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),年龄 ≥ 60 岁及 < 60 岁受试者比例比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

根据入院时影像学及病理学检查结果,将胃癌患者分为有淋巴结转移组(38 例)和无淋巴结转移组(25 例),以及低分化组(44 例)和中高分化组(19 例)。根据美国癌症联合会(AJCC)和国际抗癌联盟(UICC)联合制定的 AJCC/UICC 胃癌 TNM 分期(第 8 版)将胃癌组患者进行临床分期^[4],63 例胃癌患者中 cTNM 分期 0~Ⅱ 期 26 例,Ⅲ~Ⅳ 期 37 例。根据胃癌患者治疗后 1 年影像学及病理学检查,将胃癌患者分为预后不良组(29 例)和预后良好组(34 例),其中预后不良

组包括肿瘤复发、转移、肿瘤原发灶或转移灶增大及死亡患者,其余为预后良好组。本研究已通过本院伦理委员会的批准。

表 1 3 组性别、年龄分布比较(n)

组别	n	性别		年龄	
		男	女	<60 岁	≥ 60 岁
胃癌组	63	46	17	27	36
慢性胃炎组	48	22	20	27	15
对照组	74	53	21	66	8
χ^2			5.831		33.247
P			0.054		<0.001

1.2 仪器与试剂 全自动血凝分析仪购于中国上海希森美康医用电子有限公司,型号 CS-5100;电化学发光免疫分析仪购于中国上海罗氏制药有限公司,型号 cobas e602;试剂均为仪器配套试剂。

1.3 方法 采集各组研究对象 3 mL 空腹肘静脉血(含枸橼酸钠抗凝剂,抗凝剂与全血比为 1:9),25 °C,3 500 r/min 离心 10 min 提取血浆,以及 3 mL 空腹肘静脉血(不含抗凝剂),25 °C,3 500 r/min 离心 10 min 提取血清。采用希森美康 CS-5100 全自动血凝分析仪检测 D-二聚体(参考范围为 0~0.55 mg/L)。采用罗氏 cobas e602 电化学发光免疫分析仪检测 CEA(参考范围为 <4.7 ng/mL)、CA199(参考范围为 <27 U/mL)、CA724(参考范围为 <6.9 U/mL)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆 D-二聚体对胃癌的诊断价值。采用 Logistic 回归分析胃癌预后的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血浆 D-二聚体比较 3 组间血浆 D-二聚体水平比较,差异有统计学意义($P < 0.001$);3 组组内不同性别、不同年龄血浆 D-二聚体比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与慢性胃炎组、对照组相比,胃癌组血浆 D-二聚体水平显著升高,与对照组相比,慢性胃炎组血浆 D-二聚体水平显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.001$);胃癌组各年龄组血浆 D-二聚体水平平均显著高于慢性胃炎组及对照组对应年龄组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 2。

2.2 胃癌组血浆 D-二聚体水平与不同临床病理特征的关系 血浆 D-二聚体水平与胃癌患者临床 TNM(cTNM)分期、淋巴结转移和肿瘤分化程度有关。Ⅲ~Ⅳ 期胃癌患者血浆 D-二聚体水平显著高于 0~Ⅱ 期,差异有统计学意义($P < 0.001$)。低分化胃癌患

者血浆 D-二聚体水平显著高于中高分化胃癌患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。淋巴结转移组胃癌患者

血浆 D-二聚体水平显著高于淋巴结未转移组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 3 组及不同性别、年龄组间血浆 D-二聚体比较($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	n	总体	性别		年龄	
			男	女	<60岁	≥60岁
胃癌组	63	0.51±0.25 ^{ab}	0.50±0.25	0.52±0.25	0.45±0.26 ^{ab}	0.56±0.23 ^{ab}
慢性胃炎组	48	0.22±0.10 ^b	0.20±0.09	0.24±0.11	0.21±0.10	0.25±0.11
对照组	74	0.17±0.07	0.17±0.07	0.18±0.06	0.17±0.07	0.19±0.07

注:与慢性胃炎组比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 胃癌不同临床病理特征血浆 D-二聚体比较($\bar{x} \pm s$, mg/L)

临床病理特征	n	D-二聚体	t	P
cTNM 分期			-3.982	<0.001
0~Ⅱ期	26	0.38±0.19		
Ⅲ~Ⅳ期	37	0.60±0.25		
分化程度			-2.167	0.034
中高分化	19	0.41±0.21		
低分化	44	0.55±0.25		
淋巴结转移			-3.137	0.003
无	25	0.40±0.20		
有	38	0.58±0.25		

2.3 血浆 D-二聚体诊断胃癌的 ROC 曲线 ROC 曲线分析显示, 血浆 D-二聚体区分胃癌组与对照组的曲线下面积(AUC)为 0.926(95%CI: 0.872~0.980), 将血浆 D-二聚体水平为 0.79 mg/L 作为 cut-off 值时, 灵敏度为 93.24%, 特异度为 85.71%, 见图 1。区分胃癌组与慢性胃炎组 AUC 为 0.871(95%CI: 0.803~0.939), 将血浆 D-二聚体水平为 0.61 mg/L 作为 cut-off 值时, 灵敏度为 78.57%, 特异度为 82.54%, 见图 2。

2.4 影响胃癌患者预后危险因素的 Logistic 回归分析 以随访胃癌组 1 年后预后状况为因变量, 赋值 1 为预后不良, 0 为预后良好。以 D-二聚体、CEA、CA199、CA724 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示 D-二聚体、CEA、CA199 及 CA724 均是胃癌患者预后不良的危险因素($OR > 1$, $P < 0.05$)。

Hosmer-Lemeshow 检验结果显示, 本研究构建的胃癌患者预后的风险预警模型校准度与一致性较好($\chi^2 = 9.587$, $P = 0.295$)。见表 4。

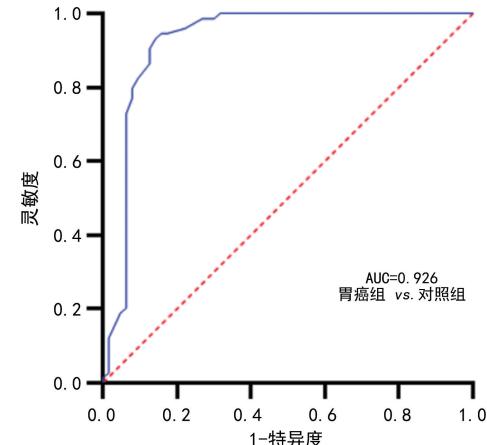


图 1 血浆 D-二聚体诊断胃癌的 ROC 曲线

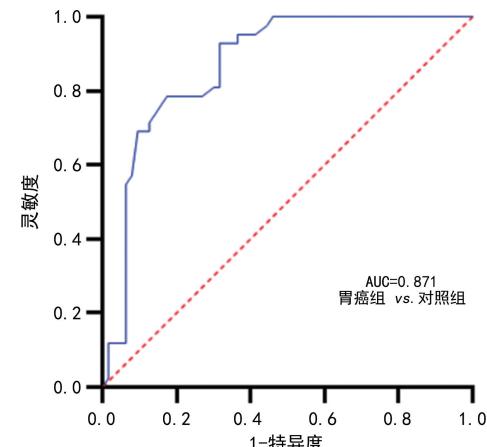


图 2 血浆 D-二聚体诊断胃癌的 ROC 曲线

表 4 胃癌预后危险因素的 Logistic 回归分析

变量	赋值	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI		P
						下限	上限	
D-二聚体	连续变量, 原值输入	0.894	0.360	6.169	2.446	1.208	4.954	0.013
CEA	连续变量, 原值输入	0.804	0.401	4.010	2.234	1.017	4.904	0.045
CA199	连续变量, 原值输入	0.148	0.065	5.235	1.159	1.021	1.316	0.022
CA724	连续变量, 原值输入	0.371	0.162	5.262	1.450	1.056	1.991	0.022

3 讨 论

胃癌是人类最常见的恶性肿瘤之一,是全球第五大确诊恶性肿瘤,是癌症相关死亡的第三大常见原因^[1]。胃癌早期通常无症状或伴有非特异性症状如消化不良,晚期可能伴有持续性腹痛、厌食症和体重减轻,由于缺乏特定症状,胃癌可能漏诊或延误诊断^[4,7]。因此,寻找可动态观察肿瘤发生发展及患者预后,从而提高胃癌检出率和鉴别诊断准确度的生物标志物至关重要^[7]。

D-二聚体为纤溶酶水解纤维蛋白单体的特异性降解产物,是反映机体高凝状态和纤溶亢进的分子标志物^[14]。D-二聚体的升高通常表明体内有活跃的血栓形成和纤维蛋白溶解^[15]。一些临床证据显示,肝癌、结直肠癌、胃癌、乳腺癌等恶性肿瘤患者凝血系统出现明显异常,D-二聚体水平显著升高^[16-17]。肿瘤细胞或周围坏死组织促使组织因子释放,激活外源性凝血途径和纤溶系统,局部产生的纤溶酶可降解细胞外基质,导致肿瘤细胞侵袭转移能力增强^[18]。肿瘤细胞所释放的炎症介质(如 TNF- α 、IL-3、IL-6)可损伤血管内皮细胞,使肿瘤细胞黏附在血管壁上,导致血液处于高凝状态^[19-20]。肿瘤患者的高凝状态不仅增加了静脉血栓栓塞的风险,而且促进了肿瘤周围血管的分布,丰富了肿瘤组织的血供,促进了肿瘤进展^[21]。

本研究发现,胃癌患者血浆 D-二聚体水平显著高于慢性胃炎患者和健康者,差异具有统计学意义,提示胃癌患者处于高凝状态。有研究显示,癌症患者血栓形成的总体风险是非癌症患者的 7 倍,高达 20% 的癌症患者可发生静脉血栓栓塞,是癌症患者的第二大死亡原因^[22]。因此,应在胃癌患者的随访中进行监测和控制血浆 D-二聚体水平,从而预防血栓形成的风险。慢性胃炎组与对照组血浆 D-二聚体水平差异有统计学意义,提示慢性胃炎患者凝血系统亦被一定程度激活。有研究表明,慢性胃肠道疾病中发生血栓栓塞事件的风险是不可忽视的,特别是伴随特定因素或行为(包括吸烟、口服避孕药、肥胖等)时,将进一步增加静脉血栓栓塞的风险^[22]。这可能与慢性炎症患者体内产生炎症介质如干扰素(INF)- γ 、IL-1 和 TNF- α 等有关,其中 TNF- α 可诱导内皮细胞和单核细胞分泌组织因子,亦可激活凝血外源性途径,导致高凝状态^[23]。本研究中,3 组不同年龄组比较 D-二聚体水平差异无统计学意义,但 ≥ 60 岁年龄组患者均比 < 60 岁年龄组患者血浆 D-二聚体水平高,提示 D-二聚体可能随年龄增长而升高,可能与老年人血管硬化,血管内皮细胞损伤,高血压,高脂血症及长期卧床等风险增加相关^[24-26]。

本研究发现,血浆 D-二聚体水平与胃癌患者 cTNM 分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移有关,Ⅲ~Ⅳ 期胃癌患者血浆 D-二聚体水平显著高于 0~Ⅱ 期,低分化胃癌患者血浆 D-二聚体水平显著高于高中分化,

淋巴结转移胃癌患者血浆 D-二聚体水平显著高于淋巴结未转移胃癌患者,提示 D-二聚体与胃癌疾病发生发展关系密切。胃癌患者血浆 D-二聚体水平随淋巴结转移的发生、分化程度的降低及临床分期的增高而增高,提示胃癌患者高凝状态及血栓形成的风险可能取决于肿瘤的分化程度、临床分期及是否发生淋巴结转移。血浆 D-二聚体检测对监测和预防胃癌患者血栓相关性疾病的并发症具有一定意义。

本研究 ROC 曲线分析显示,血浆 D-二聚体区分胃癌组与对照组的 AUC 为 0.923,灵敏度为 93.24%,特异度为 85.71%;区分胃癌组与慢性胃炎组的 AUC 为 0.871,灵敏度为 78.57%,特异度为 82.54%;结果提示血浆 D-二聚体在胃癌疾病诊断中具有一定意义,但灵敏度与特异度较低。由于血浆 D-二聚体在多种肿瘤中均异常增高,单一检测无法特异性诊断胃癌;血浆 D-二聚体在部分慢性胃炎患者中也可出现异常增高,胃癌与慢性胃炎疾病重叠因素导致单一检测血浆 D-二聚体诊断胃癌的灵敏度并不高。沙宗美等^[27]的研究对 D-二聚体与 CEA、CA724、CA199、甲胎蛋白(AFP)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)及神经元特异性烯醇化酶(NSE)等肿瘤标志物进行联合检测,结果发现,D-二聚体、CEA、CA724 及 CYFRA21-1 联合检测可提高胃癌诊断的灵敏度和特异度。杨斌等^[28]研究检测并比较了胃癌患者、胃良性病变患者与健康体检者中 D-二聚体与 CA199、CEA 及 CA724 等肿瘤标志物的水平,结果显示,单一检测项目中 D-二聚体的灵敏度最高,与其他肿瘤标志物联合检测能进一步提高胃癌诊断的灵敏度与特异度。但过去的研究未对胃癌进行分期分析诊断价值,未探讨联合检测能否提高早期胃癌诊断的准确性。传统的肿瘤标志物通常在晚期胃癌中升高,对观察疾病进展有重要意义^[29]。早期胃癌患者中上述肿瘤标志物大多处于正常范围。D-二聚体与这些肿瘤标志物联合检测可提高胃癌诊断的灵敏度和特异度,但在胃癌的早期筛查中仍具有一定局限性^[30]。

本研究 Logistic 回归分析显示,D-二聚体、CEA、CA199 及 CA724 均是胃癌患者预后不良的危险因素;D-二聚体、CEA、CA199 及 CA724 水平增高,胃癌患者预后不良的风险增大;Hosmer-Lemeshow 检验结果显示,本研究构建的胃癌患者预后的风险预警模型校准度与一致性较好。结果提示本研究构建的胃癌患者预后的风险预警模型具有一定准确性,可为胃癌患者预后提供一定预测价值。临床医生可通过检测以上指标,评估胃癌患者预后情况,适时为患者调整治疗方案。

综上所述,胃癌患者多数处于高凝状态,与肿瘤是否发生淋巴结转移、肿瘤分化程度及临床分期有关。因此定期监测血浆 D-二聚体水平,可早期诊断胃癌患者是否处于高凝状态,从而及时使用抗凝药物,

预防胃癌患者发生静脉血栓栓塞等并发症，亦可避免过度使用抗凝药物导致肿瘤出血的风险。血浆 D-二聚体对胃癌诊断具有一定意义，还可用于预测患者预后情况，可根据血浆 D-二聚体水平评估肿瘤进展情况，预防肿瘤复发、转移等不良预后。

参考文献

- [1] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635-648.
- [2] CATALANO V, LABIANCA R, BERETTA G D, et al. Gastric cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2005, 54(3): 209-241.
- [3] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [4] 邱海波, 曹素梅, 徐瑞华. 基于 2020 年全球流行病学数据分析中国癌症发病率、死亡率和负担的时间趋势及与美国和英国数据的比较[J]. 癌症, 2022, 41(4): 165-177.
- [5] WU D, ZHANG P, MA J, et al. Serum biomarker panels for the diagnosis of gastric cancer[J]. Cancer Med, 2019, 8(4): 1576-1583.
- [6] AUDISIO R A, DE BRAUD F, WILS J. Gastric cancer [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 1998, 27(2): 143-144.
- [7] 杜晓辉, 晏阳, 刘帛岩. 2022 版中国临床肿瘤学会胃癌诊疗指南更新解读[J]. 临床外科杂志, 2022, 30(9): 805-808.
- [8] FALANGA A, MARCHETTI M. Cancer-associated thrombosis: enhanced awareness and pathophysiologic complexity [J]. J Thromb Haemost, 2023, 21(6): 1397-1408.
- [9] FALANGA A, SCHIEPPATI F, RUSSO D. Cancer tissue procoagulant mechanisms and the hypercoagulable state of patients with cancer[J]. Semin Thromb Hemost, 2015, 41(7): 756-664.
- [10] AKINBO D B, AJAYI O I. Thrombotic pathogenesis and laboratory diagnosis in cancer patients, an update[J]. Int J Gen Med, 2023, 16: 259-272.
- [11] HU H, CHEN W J, SUN C, et al. D-D and PLR, NLR combined forecasting first-line treatment; the short-term curative effect and prognosis of patients with SCLC[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(45): e34877.
- [12] GIACCHERINI C, MARCHETTI M, MASCI G, et al. Thrombotic biomarkers for risk prediction of malignant disease recurrence in patients with early stage breast cancer[J]. Haematologica, 2020, 105(6): 1704-1711.
- [13] 房静远, 杜奕奇, 刘文忠, 等. 中国慢性胃炎共识意见(2017 年, 上海)[J]. 胃肠病学, 2017, 22(11): 670-687.
- [14] WEITZ J I, FREDEBURGH J C, EIKELBOOM J W. A test in context: D-dimer[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(19): 2411-2420.
- [15] OLSON J D. D-dimer: an overview of hemostasis and fibrinolysis, assays, and clinical applications[J]. Adv Clin Chem, 2015, 69: 1-46.
- [16] LIN Y, LIU Z, QIU Y, et al. Clinical significance of plasma D-dimer and fibrinogen in digestive cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Surg Oncol, 2018, 44(10): 1494-1503.
- [17] DONNELLAN E, KHORANA A A. Cancer and venous thromboembolic disease: a review[J]. Oncologist, 2017, 22(2): 199-207.
- [18] TIEKEN C, VERSTEEG H H. Anticoagulants versus cancer[J]. Thromb Res, 2016, 140 Suppl 1: S148-S153.
- [19] LI W, TANG Y, SONG Y, et al. Prognostic role of pre-treatment plasma D-dimer in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(4): 1663-1676.
- [20] 刘春花, 巩平, 杨杰. 肺癌患者外周血中循环肿瘤细胞与 D-二聚体纤维蛋白原及血小板的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(5): 368-371.
- [21] FEI X, WANG H, YUAN W, et al. Tissue factor pathway inhibitor-1 is a valuable marker for the prediction of deep venous thrombosis and tumor metastasis in patients with lung cancer[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 8983763.
- [22] MELAZZINI F, CALABRETTA F, LENTI M V, et al. Venous thromboembolism in chronic gastrointestinal disorders[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 16(5): 437-448.
- [23] CONSOLAZIO A, BORGIA M C, FERRO D, et al. Increased thrombin generation and circulating levels of tumour necrosis factor-alpha in patients with chronic Helicobacter pylori-positive gastritis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 20(3): 289-294.
- [24] 韩慧萍. 老年血液高凝状态与冠心病的相关性分析[D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [25] 陆金花. 高龄高血压患者血压变异性与凝血指标的相关性研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- [26] 吴代强, 周华, 周建英. 老年肺癌合并血液高凝状态患者的临床特征[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(17): 4295-4297.
- [27] 沙宗美, 鲍扬漪. D-二聚体和肿瘤标记物在胃癌中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(10): 1380-1383.
- [28] 杨斌, 张小军, 朱祈锋. D-二聚体与肿瘤标记物联合检测对胃癌患者的诊断价值[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(8): 957-960.
- [29] ZHANG X, WANG W, TIAN B, et al. The relationship between D-dimer and prognosis in the patients with serum alpha-fetoprotein-positive gastric cancer: a retrospective cohort study[J]. Clin Med Insights Oncol, 2022, 16: 11795549221120158.
- [30] ZHENG T H, ZHAO J L, GULENG B. Advances in molecular biomarkers for gastric cancer[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2015, 25(4): 299-305.