

## 子宫颈癌、子宫癌和卵巢癌患者 血浆D-二聚体检测的临床意义\*

方美华<sup>1</sup>, 陈丽珠<sup>1</sup>, 冯建捷<sup>2</sup> (1. 漳州市云霄县中医院, 福建云霄 363300;

2. 漳州招商局经济技术开发区第一医院, 福建漳州 363000)

**摘要:**目的 探讨子宫颈癌、子宫癌和卵巢癌患者血浆D-二聚体水平检测的临床意义。方法 收集2013年10月~2015年7月在云霄县中医院和漳州开发区第一医院就诊的子宫颈癌患者35例, 子宫癌患者32例, 卵巢癌患者30例, 测定血浆D-二聚体水平, 分别与子宫颈炎、子宫肌瘤、卵巢囊肿患者和健康对照比较, 并分析D-二聚体水平与国际妇产科联盟(FIGO)分期的关系, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析D-二聚体对3种恶性肿瘤的诊断价值。结果 子宫颈癌组D-二聚体水平高于子宫颈炎组, 子宫癌组高于子宫肌瘤组, 卵巢癌组高于卵巢囊肿组, 差异均具有统计学意义( $t=5.91\sim 7.17$ , 均 $P<0.01$ )。子宫颈癌、子宫癌与卵巢癌之间差异无统计学意义( $F=0.10$ ,  $P>0.05$ )。子宫颈炎组、子宫肌瘤组和卵巢囊肿组之间差异无统计学意义( $F=2.47$ ,  $P>0.05$ ), 事后检验, 子宫颈炎组高于子宫肌瘤组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。与健康对照组比较, 子宫颈癌组、子宫癌组、卵巢癌组、子宫颈炎组和卵巢囊肿组明显增高, 差异具有统计学意义( $t=2.43\sim 7.53$ ,  $P<0.01\sim 0.05$ ), 子宫肌瘤组与健康对照组差异无统计学意义( $t=1.04$ ,  $P>0.05$ )。子宫颈癌、子宫癌和卵巢癌不同FIGO分期患者, 血浆D-二聚体水平不同( $F=15.06\sim 19.02$ ,  $P$ 均 $<0.01$ ), 与分期的升级呈正相关( $r=0.625\sim 0.855$ ,  $P$ 均 $<0.01$ )。D-二聚体诊断三种肿瘤的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.964, 0.980和0.983, 灵敏度为82.9%, 90.6%和86.7%, 特异度均为100%, 具有较高诊断价值。结论 子宫颈癌、子宫癌和卵巢癌均存在血栓形成和纤溶亢进, 血浆D-二聚体水平可以作为诊断的参考指标。

**关键词:**子宫颈癌; 子宫癌; 卵巢癌; D-二聚体; 临床分期; 诊断

**中图分类号:**R737.3; R730.43 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2017)05-145-04

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2017.05.039

### Clinical Significance of Plasma D-Dimer Detection in Cervical Cancer, Uterine Cancer and Ovarian Cancer

FANG Mei-hua<sup>1</sup>, CHEN Li-zhu<sup>1</sup>, FENG Jian-jie<sup>2</sup> (1. Yunxiao Traditional Chinese Medicine Hospital in Zhangzhou City, Fujian Yunxiao 363300, China; 2. the First Hospital of Zhangzhou China Merchants Economic and Technological Development Zone, Fujian Zhangzhou 363000, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the clinical significance of detection of plasma D-dimer in patients with cervical cancer, uterine cancer and ovarian cancer. **Methods** Total 35 cervical cancer patients, 32 uterine cancer patients and 30 ovarian cancer patients were collected from Yunxiao Traditional Chinese Medicine Hospital of Zhangzhou city and the First Hospital of Zhangzhou China Merchants Economic and Technological Development Zone from October 2013 to July 2015. The plasma D-dimer was detected and compared with cervicitis, hysteromyoma, ovarian cyst and healthy control respectively. Relativity between the level of plasma D-dimer with the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging was analyzed. The diagnostic value of plasma D-dimer in cervical cancer, uterine cancer and ovarian cancer was assessed by receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** The level of plasma D-dimer in the cervical cancer group was significantly higher than that in the cervicitis group, the uterine cancer group was higher than that in the uterine leiomyoma group, and the ovarian cancer group was higher than that in the ovarian cyst group too ( $t=5.91\sim 7.17$ , all  $P<0.01$ ). It was no significantly differentia compare with cervical cancer group, uterine cancer group and ovarian cancer group ( $F=0.10$ ,  $P>0.05$ ). Plasma D-dimer level in cervicitis group, hysteromyoma group and ovarian cyst group was no significantly differentia ( $F=2.47$ ,  $P>0.05$ ) but it was significantly high in cervicitis than hysteromyoma at post test ( $P<0.05$ ). Compared with healthy control group, the plasma D-dimer level was significantly rise in cervical cancer, uterine cancer, uterine cancer, cervicitis and ovarian cyst ( $t=2.43\sim 7.53$ ,  $P<0.01\sim 0.05$ ), while no significantly differentia in hysteromyoma ( $t=1.04$ ,  $P>0.05$ ). It was significantly differentia and increases as the FIGO staging in cervical cancer, uterine cancer and uterine cancer ( $F=15.06\sim 19.02$ , all  $P<0.01$ ,  $r=0.625\sim 0.855$ , all  $P<0.01$ ). The area under the ROC curve (AUC) of the three tumors diagnosed by D-dimer was 0.964, 0.980 and 0.983, with sensitivity of 82.9%, 90.6% and 86.7% respectively, and specificity of all 100%, which was of high diagnostic value. **Conclusion** There are hyperactivity of thrombosis and fibrinolysis in cervi-

\* 作者简介: 方美华(1970), 女, 本科, 副主任检验师, 主要研究方向: 肿瘤的实验室诊断, E-mail: 532272692@qq.com。

通讯作者: 冯建捷(1971—), 女, 副主任检验师, 主要研究方向: 出血与血栓疾病的实验室诊断。

cal cancer, uterine cancer and ovarian cancer. The plasma D-dimer levels can be used as the reference index of diagnosis and staging.

**Keywords:** cervical cancer; uterine cancer; ovarian cancer; D-dimer; clinical staging; diagnosis

恶性肿瘤常伴有血液高凝状态和继发纤溶亢进,并导致癌症患者死亡<sup>[1]</sup>。血液高凝和继发纤溶亢进使血浆 D-二聚体水平升高, D-二聚体是血液纤维蛋白交联后经纤溶酶水解产生的特异性降解产物,是机体凝血和纤溶活性增高的标志物。D-二聚体水平检测被认为与恶性肿瘤的诊断、治疗及预后密切相关<sup>[2]</sup>。子宫颈癌、子宫癌和卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤,血浆 D-二聚体水平是否可作为这三种肿瘤的诊断与分期的指标? 本研究通过分析子宫颈癌、子宫癌和卵巢癌患者血浆 D-二聚体水平的变化及其与临床分期的关系,探讨血浆 D-二聚体水平对三种恶性肿瘤的诊断效能,报道如下。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 收集 2013 年 10 月~2015 年 7 月来自云霄县中医院和漳州开发区第一医院就诊的子宫颈癌患者 35 例,子宫癌患者 32 例,卵巢癌患者 30 例,年龄 35~63 岁(中位年龄 48 岁),所有患者经组织病理学检查确诊,并根据国际妇产科联盟(FIGO)分期标准进行分期<sup>[3]</sup>。同时收集同一时期就诊的子宫颈炎患者 33 例,子宫肌瘤患者 31 例,卵巢囊肿患者 35 例,作为良性病对照。并收集健康志愿者 30 例,女性,年龄 30~69 岁(中位年龄 45 岁),作为健康对照。所有入组对象排除高血压、糖尿病、妊娠、自身免疫性疾病、血液病等可能导致凝血和纤溶活性增加的疾病,无服用阿司匹林、避孕药等。

**1.2 试剂和仪器** Sysmex CA-1500 全自动血凝仪(Sysmex Corporation, 日本)及其配套 D-二聚体试剂(免疫比浊法),最小检测限 0.03 mg/L,线性范围 0.19~4.40 mg/L,正常参考范围<0.55 mg/L。

**1.3 方法** 所有患者于治疗前清晨空腹采集静脉血,109 mmol/L 枸橼酸钠 1:9 抗凝,及时分离血浆,测定 D-二聚体。健康志愿者也于清晨空腹采集静脉血测定。

**1.4 统计学分析** 使用 SPSS20.0 软件进行统计学处理,实验数据经正态分布检验和方差齐性检验,正态分布资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料采用频数表示;组间均数比较采用 *t* 检验,多组均数比较采用 one-way ANOVA,事后分析采用 LSD;相关性分析采用 Kendall 的 tau\_b 检验,诊断临界值采用受试者工作特征曲线(ROC)分析,计算曲线下面积(AUC)、尤登(youden)指数、

敏感度和特异度。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组患者及健康对照组血浆 D-二聚体水平

相同部位恶性肿瘤与良性疾病 D-二聚体水平比较:子宫颈癌组( $1.73 \pm 1.16$  mg/L)高于子宫颈炎组( $0.32 \pm 0.09$  mg/L),子宫癌组( $1.36 \pm 1.04$  mg/L)高于子宫肌瘤组( $0.27 \pm 0.08$  mg/L),卵巢癌组( $1.53 \pm 1.01$  mg/L)高于卵巢囊肿组( $0.30 \pm 0.09$  mg/L),差异具有统计学意义( $t = 7.17, 5.91, 6.64, P$  均  $< 0.01$ )。不同部位恶性肿瘤比较:子宫颈癌组、子宫癌组与卵巢癌组之间差异无统计学意义( $F = 0.1, P > 0.05$ )。不同部位良性疾病比较:子宫颈炎组、子宫肌瘤组与卵巢囊肿组之间差异无统计学意义( $F = 2.47, P > 0.05$ ),事后检验,子宫颈炎组高于子宫肌瘤组( $P < 0.05$ )。与健康对照组( $0.25 \pm 0.07$  mg/L)比较:子宫颈癌组、子宫癌组、卵巢癌组、子宫颈炎组和卵巢囊肿组 D-二聚体明显增高,差异具有统计学意义( $t = 7.53, 6.02, 6.91, 3.26, 2.43; P < 0.01, < 0.01, < 0.01, < 0.01, < 0.05$ ),子宫肌瘤组与健康对照组比较 D-二聚体水平差异无统计学意义( $t = 1.04, P > 0.05$ )。

### 2.2 不同 FIGO 分期患者的血浆 D-二聚体水平

见表 1。子宫颈癌、子宫癌和卵巢癌不同 FIGO 分期患者的血浆 D-二聚体水平差异具有统计学意义( $F = 19.02, 16.76, 15.06$ , 均  $P < 0.01$ ),且随着分期的升级,血浆 D-二聚体水平明显升高,呈正相关(分别为  $r = 0.63, 0.86, 0.64$ , 均  $P < 0.01$ )。

表 1 恶性肿瘤不同 FIGO 分期患者的血浆 D-二聚体水平( $\bar{x} \pm s$ )

组别	FIGO 分期	n	D-二聚体(mg/L)
子宫颈癌组	I	12	$0.57 \pm 0.25$
	II	10	$1.86 \pm 0.64$
	III	7	$2.02 \pm 0.89$
	IV	6	$3.16 \pm 1.12$
子宫癌组	I	9	$0.58 \pm 0.20$
	II	13	$1.00 \pm 0.45$
	III	5	$2.20 \pm 0.69$
	IV	5	$2.83 \pm 1.35$
卵巢癌组	I	5	$0.56 \pm 0.19$
	II	12	$1.00 \pm 0.46$
	III	8	$2.14 \pm 0.89$
	IV	5	$2.80 \pm 0.84$

**2.3 D-二聚体用于子宫颈癌、子宫癌和卵巢癌诊断的 ROC 分析** 见表 2。分别以子宫颈癌对子宫颈炎+健康对照、子宫癌对子宫肌瘤+健康对照和

卵巢癌对卵巢囊肿+健康对照做 ROC 曲线,见图 1。计算最佳临界点 D-二聚体浓度、尤登指数、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。

1. 计算最佳临界点 D-二聚体浓度、尤登指数、灵

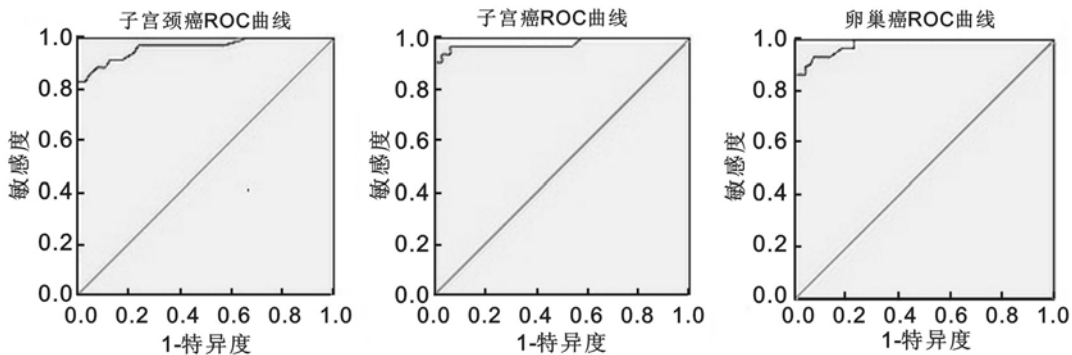


图1 子宫颈癌、子宫癌和卵巢癌的血浆 D-二聚体 ROC 曲线

表 2 子宫颈癌、子宫癌和卵巢癌的血浆 D-二聚体 ROC 分析

组 别	AUC(95%CI)	最佳临界值(mg/L)	最大尤登指数	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
子宫颈癌	0.964(0.924~1.000)	0.59	0.829	82.9	100.0	100.0	91.3
子宫癌	0.980(0.945~1.000)	0.48	0.906	90.6	100.0	100.0	95.3
卵巢癌	0.983(0.962~1.000)	0.54	0.867	86.7	100.0	100.0	94.9

3 讨论 恶性肿瘤患者凝血功能异常和纤溶亢进的机制可能与肿瘤细胞释放癌性促凝物有关,同时肿瘤细胞浸润血管内皮、血管基底膜损伤、血小板激活及并发感染等都导致肿瘤患者高凝状态并激活纤溶系统,而由肿瘤源性组织因子启动的病理性凝血活化在肿瘤的发生发展过程中贯穿始终<sup>[4]</sup>。

凝血因子被激活并在Ⅺ因子作用下形成交联纤维蛋白,交联纤维蛋白经纤溶酶分解,产生 D-二聚体。D-二聚体是交联纤维蛋白降解的特征性产物,D-二聚体水平升高,提示机体血管内有血栓形成和纤溶活动。门剑龙等<sup>[5]</sup>研究显示,多种恶性肿瘤的血浆 D-二聚体均明显高于健康对照组,包括神经胶质瘤、乳腺癌、肺癌、胃癌、结肠癌、胰腺癌、肾癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤和淋巴瘤等,而且不同类型的肿瘤血浆 D-二聚体水平升高程度不同。宋文炜<sup>[6]</sup>的研究结果显示,甲状腺癌患者的 D-二聚体明显高于甲状腺良性病变患者和健康对照,并与肿瘤的恶性程度正相关,在手术后一周明显下降。本研究结果显示子宫颈癌组血浆 D-二聚体水平明显高于子宫颈炎组,子宫癌组高于子宫肌瘤组,卵巢癌组高于卵巢囊肿组,三个肿瘤组都高于健康对照组,提示三种恶性肿瘤患者均存在活动性血栓形成和纤溶亢进。

血浆 D-二聚体水平与肿瘤负荷和肿瘤恶性程度相关。申旺等<sup>[7]</sup>研究显示,肺小细胞肺癌患者血浆 D-二聚体水平与临床分期密切相关,随着临床分期的升级血浆 D-二聚体水平逐步升高。张红雨等<sup>[8]</sup>研究显示,乳腺癌患者血浆 D-二聚体水平与临床分期相关,联合糖蛋白 153(CA153)测定可以

提高乳腺癌的诊断准确度,并有助于临床分期。葛建新等<sup>[9]</sup>研究显示,消化系统恶性肿瘤淋巴结转移的患者血浆 D-二聚体水平明显高于无转移的患者,远处脏器转移的患者高于淋巴结转移的患者。Vahid Dastjerdi 等<sup>[10]</sup>研究显示,子宫癌Ⅳ期患者血浆 D-二聚体水平明显高于Ⅰ期和Ⅲ期,卵巢癌Ⅳ期明显高于Ⅰ期和Ⅱ期,子宫颈癌Ⅳ期也明显高于Ⅰ期。本研究结果也显示,子宫颈癌、子宫癌和卵巢癌患者的血浆 D-二聚体水平随 FIGO 分期升级逐步升高,呈正相关。提示子宫颈癌、子宫癌和卵巢癌患者随着临床分期升级,血栓形成和纤溶亢进更加显著。

ROC 曲线分析是评价肿瘤指标临床应用有效的方法,根据曲线下面积的分析可以客观评价指标的诊断价值,采用诊断最佳临界值平衡了灵敏度与特异度之间的关系<sup>[11,12]</sup>。本研究结果显示,血浆 D-二聚体水平对子宫颈癌、子宫癌和卵巢癌的诊断具有良好的准确性,AUC 均大于 0.95;以最大尤登指数相应的 D-二聚体水平作为诊断最佳临界值,灵敏度均在 82%以上,特异度均为 100%,阳性预测值均达 100%,阴性预测值也在 91%以上,诊断价值高。但由于本研究的标本量有限,尚待扩大样本量进一步研究 D-二聚体水平对不同 FIGO 分期的诊断价值。

综上所述,子宫颈癌、子宫癌和卵巢癌均存在血栓形成和纤溶亢进,血浆 D-二聚体水平可以作为诊断的参考指标。

参考文献:

[1] Obel JC, Friberg G, Fleming GF. Chemotherapy in endometrial cancer[J]. Clin Advanc (下转 151 页)

- Hematol Oncol, 2006, 4(6): 459-468.
- [2] 黄学梅, 喻 垚, 王亚丽, 等. D-二聚体在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(15): 1850-1853.
- Huang XM, Yu Y, Wang YL, et al. The research progress of D-Dimer in malignant tumor[J]. Int J Lab Med, 2012, 33(15): 1850-1853.
- [3] Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium[J]. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2009, 105(2): 103-104.
- [4] Donati MB, Lorenzet R. Thrombosis and cancer: 40 years of research[J]. Thromb Res, 2012, 129(3): 348-352.
- [5] 门剑龙, 钟殿胜, 任 静. 血栓标志物评估恶性肿瘤患者静脉血栓风险[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(4): 283-289.
- Men JL, Zhong DS, Ren J. Estimation of venous thromboembolism risk with thrombotic biomarkers in cancer patients[J]. Chin J Oncol, 2015, 37(4): 283-289.
- [6] 宋文炜. 血浆 D-二聚体检测对甲状腺癌患者的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(6): 138-140.
- Song WW. Clinical significance of plasma D-dimer testing in patients with thyroid cancer[J]. J Mod Lab Med, 2016, 31(6): 138-140.
- [7] 申 旺, 凌寿坚, 叶丽燕, 等. 血浆 D-二聚体检测在非小细胞肺癌中的临床意义[J]. 检验医学, 2015, 30(4): 318-320.
- Shen W, Ling SJ, Ye LY, et al. Clinical significance of plasma D-dimer detection in patients with non-small cell lung cancer[J]. Laboratory Medicine, 2015, 30(4): 318-320.
- [8] 张红雨, 马兴璇. 联合检测 D-二聚体和 CA153 在乳腺癌诊治中的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(2): 137-138.
- Zhang HY, Ma XX. The clinical significance of combined detection of D- Dimer and CA153 in the diagnosis and treatment of breast cancer[J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(2): 137-138.
- [9] 葛建新, 封 革, 王 平. 消化系统恶性肿瘤患者血浆 D-二聚体的临床意义[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(33): 3717-3719.
- Ge JX, Feng G, Wang P. The clinical significance of plasma D-Dimer in patients with digestive system malignant tumor[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2012, 21(33): 3717-3719.
- [10] Vahid Dastjerdi M, Ahmari S, Alipour S, et al. The comparison of plasma D-dimer levels in benign and malignant tumors of cervix, ovary and uterus[J]. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, 2015, 9(3): 107-111.
- [11] 高云潮. 国内肿瘤标志物诊断性试验论文存在的问题[J]. 放射免疫学杂志, 2006, 19(6): 512-514.
- Gao YC. Problems in the diagnostic test papers of tumor markers in China[J]. J of Radioimmunology, 2006, 19(6): 512-514.
- [12] 顾益凤, 朱自力, 张金业, 等. 利用 ROC 曲线选择血清 HE-4 对卵巢癌的最佳诊断界点[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(4): 141-143.
- Gu YF, Zhu ZL, Zhang JY, et al. Selecting the best cut-off point of serum HE-4 in ovarian cancer by BOC curve[J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(4): 141-143.

收稿日期: 2016-10-06

修回日期: 2017-06-06