

· 肺癌专题研究 ·

非小细胞肺癌患者凝血功能指标与肿瘤标志物的相关性及其对患者合并静脉血栓栓塞症、远端转移的诊断价值研究



扫描二维码
查看原文

王秋桐¹, 吴爽¹, 杨艳梅¹, 王明², 陈玲¹, 安跃震³, 姜俊杰⁴, 王瀚森⁵, 赵瑞⁶

【摘要】 目的 分析非小细胞肺癌(NSCLC)患者凝血功能指标与肿瘤标志物的相关性,并评估其对NSCLC患者合并静脉血栓栓塞症(VTE)、远端转移的诊断价值。方法 回顾性选取2019年1月至2020年1月沧州市中心医院肿瘤科收治的NSCLC患者145例为研究对象。根据合并VTE情况,将患者分为VTE组(25例)和非VTE组(120例);根据合并远端转移情况,将患者分为远端转移组(12例)和非远端转移组(133例)。收集患者临床资料;凝血功能指标〔纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)〕与肿瘤标志物〔癌胚抗原(CEA)、神经元烯醇化酶(NSE)、糖类抗原125(CA125)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)、细胞角蛋白19片段抗原21-1(CYFRA21-1)〕的相关性分析采用Spearman秩相关分析;NSCLC患者合并VTE、远端转移的影响因素分析采用多因素Logistic回归分析;采用ROC曲线评估凝血功能指标、肿瘤标志物及其联合对NSCLC患者合并VTE、远端转移的诊断价值。结果 NSCLC患者FIB与CA125、CYFRA21-1呈正相关,D-D与NSE、CA125、CYFRA21-1呈正相关($P<0.05$)。VTE组FIB、D-D、CEA、CA125、CYFRA21-1高于非VTE组($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,FIB、D-D、CEA、CA125、CYFRA21-1是NSCLC患者合并VTE的独立影响因素($P<0.05$)。FIB、FIB+D-D、FIB+CEA、FIB+CA125、FIB+CYFRA21-1、FIB+D-D+CEA、FIB+D-D+CA125、FIB+D-D+CYFRA21-1、FIB+CEA+CA125、FIB+CEA+CYFRA21-1、FIB+CA125+CYFRA21-1、FIB+D-D+CEA+CA125、FIB+D-D+CEA+CYFRA21-1、FIB+D-D+CA125+CYFRA21-1、FIB+CEA+CA125+CYFRA21-1、FIB+D-D+CEA+CA125+CYFRA21-1诊断NSCLC患者合并VTE的AUC均 >0.9 ,且FIB+D-D+CEA+CA125诊断NSCLC患者合并VTE的AUC为0.991。远端转移组东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分、VTE发生率、FIB、D-D、CA125、CYFRA21-1高于非远端转移组($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,ECOG体能状态评分、D-D是NSCLC患者合并远端转移的独立影响因素($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示,ECOG体能状态评分+D-D诊断NSCLC患者合并远端转移的AUC为0.921。结论 NSCLC患者FIB与CA125、CYFRA21-1呈正相关,D-D与NSE、CA125、CYFRA21-1呈正相关;FIB、D-D、CEA、CA125、CYFRA21-1升高是NSCLC患者合并VTE的独立危险因素,且FIB+D-D+CEA+CA125对NSCLC患者合并VTE的诊断价值较高;ECOG体能状态评分、D-D升高是NSCLC患者合并远端转移的独立危险因素,且二者联合对NSCLC患者合并远端转移有较高的诊断价值。

【关键词】 癌,非小细胞肺;凝血功能指标;生物标记,肿瘤;静脉血栓栓塞;远端转移;诊断

【中图分类号】 R 730.26 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.238

王秋桐,吴爽,杨艳梅,等.非小细胞肺癌患者凝血功能指标与肿瘤标志物的相关性及其对患者合并静脉血栓栓塞症、远端转移的诊断价值研究[J].实用心脑血管病杂志,2022,30(10):40-46.[www.syxnf.net]

WANG Q T, WU S, YANG Y M, et al. Correlation between coagulation function indexes and tumor markers and their diagnostic value for venous thromboembolism and distant metastasis in patients with non-small cell lung cancer [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(10):40-46.

Correlation between Coagulation Function Indexes and Tumor Markers and Their Diagnostic Value for Venous Thromboembolism and Distant Metastasis in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

WANG Qitong¹, WU Shuang¹, YANG Yanmei¹, WANG Ming², CHEN Ling¹, AN Yuezhen³, JIANG Junjie⁴, WANG Hansen⁵, ZHAO Rui⁶

1. Cangzhou Medical College•Hebei•China, Cangzhou 061001, China

基金项目:沧州市重点研发计划指导项目(213106072)

1.061001河北省沧州市,沧州医学高等专科学校 2.061001河北省沧州市中心医院肿瘤科

3.061001河北省沧州市中心医院检验科 4.061001河北省沧州市中心医院甲乳外一科

5.061000河北省沧州市妇幼保健院病理科 6.100020北京市,首都医科大学附属北京朝阳医院药事部

通信作者:赵瑞, E-mail: zhaorui19861020@163.com

2. Department of Oncology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China

3. Department of Laboratory, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China

4. Department of Thyroid and Breast Branch, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China

5. Department of Pathology, Cangzhou Women and Children's Health, Cangzhou 061000, China

6. Department of Pharmacy, Beijing Chao-yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: ZHAO Rui, E-mail: zhaorui19861020@163.com

【 Abstract 】 Objective To analyze the correlation between coagulation function indexes and tumor markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), and evaluate their diagnostic value for venous thromboembolism (VTE) and distant metastasis in patients with NSCLC. **Methods** A total of 145 patients with NSCLC who were admitted to the Department of Oncology, Cangzhou Central Hospital from January 2019 to January 2020 were retrospectively selected as the research subjects. According to the combined VTE, the patients were divided into VTE group (25 cases) and non-VTE group (120 cases). The patients were divided into distant metastasis group (12 cases) and non-distant metastasis group (133 cases) according to the complicated distant metastasis. Clinical data of patients were collected. Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between coagulation function indicators [fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D)] and tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), neuron-specific enolase (NSE), carbohydrate antigen 125 (CA125), squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag), cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1)]. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of VTE and distant metastasis in patients with NSCLC. ROC curve was used to evaluate the diagnostic value of coagulation function indicators, tumor markers and their combination for VTE and distal metastasis in patients with NSCLC. **Results** FIB was positively correlated with CA125 and CYFRA21-1, and D-D was positively correlated with NSE, CA125 and CYFRA21-1 in patients with NSCLC ($P < 0.05$). The FIB, D-D, CEA, CA125, and CYFRA21-1 in the VTE group were higher than those in the non-VTE group ($P < 0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that FIB, D-D, CEA, CA125, and CYFRA21-1 were independent influencing factors of VTE in patients with NSCLC ($P < 0.05$). The AUCs of FIB, FIB+D-D, FIB+CEA, FIB+CA125, FIB+CYFRA21-1, FIB+D-D+CEA, FIB+D-D+CA125, FIB+D-D+CYFRA21-1, FIB+CEA+CA125, FIB+CEA+CYFRA21-1, FIB+CA125+CYFRA21-1, FIB+D-D+CEA+CA125, FIB+D-D+CEA+CYFRA21-1, FIB+D-D+CA125+CYFRA21-1, FIB+CEA+CA125+CYFRA21-1 and FIB+D-D+CEA+CA125+CYFRA21-1 in the diagnosis of VTE in patients with NSCLC were all > 0.9 , and the AUC of FIB+D-D+CEA+CA125 in the diagnosis of VTE in patients with NSCLC was 0.991. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score, combined VTE rate, FIB, D-D, CA125, and CYFRA21-1 in the distant metastasis group were higher than those in the non-distant metastasis group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that ECOG performance status score and D-D were independent influencing factors of distant metastasis in patients with NSCLC ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the AUC of ECOG performance status score+D-D in the diagnosis of distant metastasis in patients with NSCLC was 0.921. **Conclusion** In NSCLC patients, FIB is positively correlated with CA125 and CYFRA21-1, and D-D is positively correlated with NSE, CA125 and CYFRA21-1. Elevated levels of FIB, D-D, CEA, CA125, and CYFRA21-1 are independent risk factors for VTE in patients with NSCLC, and FIB+D-D+CEA+CA125 has higher diagnostic value for VTE in patients with NSCLC. Elevated ECOG performance status score and D-D are independent risk factors for distant metastasis in patients with NSCLC, and the combination of the two has high diagnostic value for distant metastasis in patients with NSCLC.

【 Key words 】 Carcinoma, non-small-cell lung; Coagulation function index; Biomarkers, tumor; Venous thromboembolism; Distant metastasis; Diagnosis

肺癌是全球致死率最高的恶性肿瘤, 2021年, 全球肺癌发病人数约为220万例, 中国是肺癌高发率和高死亡率的国家, 2020年约有71万人死于肺癌^[1-2]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者一旦出现静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)和远端转移等并发症, 会加速病情进展^[3-4]。既往研究表明, 肺癌患者凝血功能紊乱, 这可能会促进肿瘤细胞的增殖、浸润、侵袭、远端转移, 尤其是晚期肺癌患者存在较高的凝血功能异常及深静脉血栓形成风险^[5-7]。凝血功能指标〔纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)^[8]、D-二聚体(D-dimer, D-D)^[9]〕和血清肿瘤

标志物〔癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、神经烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)^[10-11]等〕分别在血栓性疾病、早期肺癌的筛查及诊断中具有较好的临床应用价值, 但目前关于二者的相关性及其联合对NSCLC患者合并VTE、远端转移诊断价值的研究较少。本研究旨在分析NSCLC患者凝血功能指标(FIB、D-D)与肿瘤标志物〔CEA、NSE、糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、鳞状上皮细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC-Ag)、细胞角蛋白19片段抗原21-1(cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)〕的相关性, 并评估

其对NSCLC患者合并VTE、远端转移的诊断价值, 以期为预防NSCLC患者合并VTE、远端转移提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性选取2019年1月至2020年1月沧州市中心医院肿瘤科收治的NSCLC患者145例为研究对象。纳入标准: (1) 经病理检查和CT检查确诊为NSCLC的成年患者; (2) 病历资料完整; (3) 入组前6个月未接受过抗肿瘤治疗; (4) 签署知情同意书。排除标准: (1) 小细胞癌、大细胞癌患者; (2) 存在其他恶性肿瘤、慢性炎症性疾病、心脑血管疾病、风湿病等自身免疫性疾病、感染的患者; (3) 妊娠期妇女; (4) 伴有高血压、糖尿病、高脂血症、脑卒中、脑血栓、弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 等凝血功能障碍性疾病患者; (5) 伴有再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征及住院期间未接受VTE评估的患者; (6) 存在血栓家族史及血栓性疾病病史的患者; (7) 入组前1个月内接受重大创伤手术、非甾体抗炎药治疗、类固醇类激素治疗、阿司匹林等抗凝治疗、溶栓治疗及抗纤溶治疗的患者; (8) 近1个月内接受过输血治疗的患者。根据合并VTE情况, 将患者分为VTE组 (25例) 和非VTE组 (120例); 根据合并远端转移情况, 将患者分为远端转移组 (12例) 和非远端转移组 (133例)。本研究通过沧州医学高等专科学校和沧州市中心医院伦理委员会审核。

1.2 研究方法 收集患者临床资料, 包括性别、年龄、病理分期、东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 体能状态评分、病理分型、合并VTE情况、合并远端转移情况、FIB、D-D、CEA、NSE、CA125、SCC-Ag、CYFRA21-1。其中ECOG体能状态评分是从患者身体状况来了解其健康状况和对治疗耐受能力的指标, 评分范围为0-5分, 评分越高表示一般情况越差。VTE和远端转移均在入院时进行确诊, 本研究中的VTE主要包括下肢深静脉血栓、肺栓塞、心肌梗死、脑梗死、锁骨下腔静脉血栓, 远端转移主要包括淋巴结转移、脑转移、骨转移、肾上腺转移、胸膜转移、纵隔转移、心包腔转移, 均经放射性核素骨显像、高分辨率CT、增强CT、腹部CT等检查确认。采集患者清晨空腹静脉血, 采用日本SysmexCA7000全自动凝血分析仪检测FIB、D-D, 采用Mindray BS-280全自动生化分析仪检测CEA、NSE、CA125、SCC-Ag、CYFRA21-1, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学方法 使用SPSS 25.0软件进行数据分析。计量资料符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验, 不符合正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用Mann-Whitney U 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 等级资料比较采用秩和检验; 凝血功能指标与肿瘤标志物间的相关性分析采用Pearson相关分析; NSCLC患者合并VTE、远端转移的影响因素分析采用多因素Logistic回归分析; 采用ROC曲线评估凝血功能指标、肿瘤标志物及其联合对NSCLC患者合并VTE、远端转移的诊断价值, 其中AUC>0.9表示有较高的诊断价值, AUC为0.7~0.9表示有一定诊断价值, AUC \geq 0.5且<0.7表示有较低的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC患者凝血功能指标与肿瘤标志物的相关性 NSCLC患者FIB与CA125、CYFRA21-1呈正相关, D-D与NSE、CA125、CYFRA21-1呈正相关 ($P<0.05$); NSCLC患者FIB与CEA、NSE、SCC-Ag无直线相关关系, D-D与CEA、SCC-Ag无直线相关关系 ($P>0.05$), 见表1。

表1 NSCLC患者凝血功能指标与肿瘤标志物的相关性

Table 1 Correlation between coagulation function indexes and tumor markers in patients with NSCLC

变量	FIB		D-D	
	r值	P值	r值	P值
CEA	-0.043	0.483	0.074	0.225
NSE	-0.062	0.309	0.137	0.024
CA125	0.443	<0.001	0.334	<0.001
SCC-Ag	0.010	0.873	0.032	0.599
CYFRA21-1	0.197	0.001	0.135	0.026

注: FIB=纤维蛋白原, D-D=D-二聚体, CEA=癌胚抗原, NSE=神经元烯醇化酶, CA125=糖类抗原125, SCC-Ag=鳞状上皮细胞癌抗原, CYFRA21-1=细胞角蛋白19片段抗原21-1

2.2 VTE组和非VTE组临床资料比较 VTE组和非VTE组性别、年龄、病理分期、ECOG体能状态评分、病理分型、远端转移发生率、NSE、SCC-Ag比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); VTE组FIB、D-D、CEA、CA125、CYFRA21-1高于非VTE组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表2。

2.3 NSCLC患者合并VTE影响因素的多因素Logistic回归分析 以FIB、D-D、CEA、CA125、CYFRA21-1为自变量 (实测值), NSCLC患者合并VTE情况为因变量 (赋值: 未合并=0, 合并=1), 进行多因素Logistic回归分析, 结果显示, FIB、D-D、CEA、CA125、CYFAR21-1是NSCLC患者合并VTE的独立影响因素 ($P<0.05$), 见表3。

2.4 凝血功能指标、肿瘤标志物及其联合对NSCLC患者合并VTE的诊断价值 ROC曲线分析结果显示, FIB、FIB+D-D、FIB+CEA、FIB+CA125、FIB+CYFAR21-1、FIB+D-D+CEA、FIB+D-D+CA125、FIB+D-D+CYFAR21-1、FIB+CEA+CA125、FIB+CEA+CYFAR21-1、FIB+CA125+CYFAR21-1、FIB+D-D+CEA+CA125、FIB+D-D+CEA+CYFAR21-1、FIB+D-D+CA125+CYFAR21-1、FIB+CEA+CA125+CYFAR21-1、FIB+D-D+CEA+CA125+CYFAR21-1诊断NSCLC患者合并VTE的AUC均>0.9, 且FIB+D-D+CEA+CA125+CYFAR21-1、FIB+D-D+CEA+CA125诊断NSCLC患者合并VTE的AUC分别为0.993、0.991, 见表4。

2.5 远端转移组和非远端转移组临床资料比较 远端转移组和非远端转移组性别、年龄、病理分期、病理分型、CEA、NSE、SCC-Ag比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 远端转移组ECOG体能状态评分、VTE发生率、FIB、D-D、CA125、CYFRA21-1高于非远端转移组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表5。

表2 VTE组和非VTE组临床资料比较

Table 2 Comparison of clinical data between VTE group and non-VTE group

项目	VTE组 (n=25)	非VTE组 (n=120)	检验统计量值	P值
性别(男/女)	12/13	51/69	0.255 ^a	0.614
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	61.6 ± 10.5	65.5 ± 9.2	1.849 ^b	0.067
病理分期[n(%)]			2.199 ^a	0.138
I~II期	1(4.0)	18(15.0)		
III~IV期	24(96.0)	102(85.0)		
ECOG体能状态评分[n(%)]			1.533 ^c	0.125
0分	6(24.0)	50(41.7)		
1分	14(56.0)	52(43.3)		
2分	5(20.0)	18(15.0)		
病理分型[n(%)]			0.017 ^a	0.897
腺癌	17(68.0)	80(66.7)		
鳞癌	8(32.0)	40(33.3)		
远端转移[n(%)]	8(32.0)	24(20.0)	1.732 ^a	0.188
FIB[M(P ₂₅ , P ₇₅), g/L]	6.2(5.1, 6.9)	3.1(2.6, 4.1)	-9.632 ^d	<0.001
D-D[M(P ₂₅ , P ₇₅), mg/L]	4.3(3.0, 5.6)	1.0(0.5, 2.3)	-7.990 ^d	<0.001
CEA[M(P ₂₅ , P ₇₅), μg/L]	17.8(8.9, 26.3)	10.4(3.9, 23.4)	-2.283 ^d	0.022
NSE[M(P ₂₅ , P ₇₅), μg/L]	13.5(11.1, 16.0)	14.7(10.7, 17.7)	-1.290 ^d	0.197
CA125[M(P ₂₅ , P ₇₅), kU/L]	77.5(65.3, 141.0)	30.4(10.2, 54.1)	-7.486 ^d	<0.001
SCC-Ag[M(P ₂₅ , P ₇₅), μg/L]	0.9(0.7, 1.4)	1.1(0.6, 2.4)	-0.832 ^d	0.405
CYFRA21-1[M(P ₂₅ , P ₇₅), μg/L]	6.9(4.4, 11.1)	4.3(2.7, 6.6)	-4.090 ^d	<0.001

注: ^a表示 χ^2 值, ^b表示 t 值, ^c表示 u 值, ^d表示 Z 值; VTE=静脉血栓栓塞症, ECOG=东部肿瘤协作组

表3 NSCLC患者合并VTE影响因素的多因素Logistic回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of VTE in patients with NSCLC

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
FIB	4.012	0.983	16.666	<0.001	55.268	(8.052, 379.350)
D-D	1.735	0.418	17.190	<0.001	5.668	(2.496, 12.871)
CEA	0.132	0.036	13.599	<0.001	1.142	(1.064, 1.225)
CA125	0.018	0.005	11.786	0.001	1.018	(1.008, 1.029)
CYFAR21-1	0.195	0.062	9.884	0.002	1.216	(1.076, 1.373)

2.6 NSCLC患者合并远端转移影响因素的多因素Logistic回归分析

以ECOG体能状态评分(实测值)、合并VTE情况(赋值:未合并=0,合并=1)、FIB(实测值)、D-D(实测值)、CA125(实测值)、CYFRA21-1(实测值)为自变量,NSCLC患者合并远端转移情况(赋值:未合并=0,合并=1)为因变量,进行多因素Logistic回归分析,结果显示,ECOG体能状态评分、D-D是NSCLC患者合并远端转移的独立影响因素($P<0.05$),见表6。

2.7 ECOG体能状态评分、D-D对NSCLC患者合并远端转移

的诊断价值 ROC曲线分析结果显示, D-D诊断NSCLC患者合并远端转移的AUC为0.871 [95%CI (0.815, 0.927)], $P<0.001$], 最佳截断值为3.1 mg/L, 灵敏度为83.3%, 特异度为78.2%, 约登指数为0.615; ECOG体能状态评分+D-D诊断NSCLC患者合并远端转移的AUC为0.921 [95%CI (0.887, 0.954)], $P<0.001$], 灵敏度为100.0%, 特异度为82.3%, 约登指数为0.823。

3 讨论

VTE是晚期NSCLC患者的常见并发症。患者凝血和纤溶系统被肿瘤细胞或抗肿瘤治疗措施激活^[12], 释放大量的凝血因子, 促进血液呈高凝状态, 进而会增加VTE和DIC发生风险。影像学虽然可以精准诊断NSCLC患者合并VTE和远端转移情况, 但确诊时血栓和远端转移肿瘤已形成, 存在滞后性。近年来大量研究数据显示, CEA、NSE、CA125等肿瘤标志物与肺癌患者合并VTE密切相关, FIB、D-D等凝血功能指标也对肺癌患者合并VTE及远端转移有较高的临床诊断价值^[13-15]。但无论是肿瘤标志物^[16]还是凝血功能指标^[17], 其单独诊断肺癌患者合并VTE的特异度或灵敏度均较低, 且患者伴有基础病也会造成肿瘤标志物和凝血功能指标升高, 因而有必要进行联合诊断, 以早诊断、早干预, 从而延长患者生存期和改善其预后。

本研究结果显示, NSCLC患者FIB与CA125、CYFRA21-1呈正相关, D-D与NSE、CA125、CYFRA21-1呈正相关, 说明FIB、D-D等凝血功能指标升高, 会加剧血液高凝状态, 导致血流变慢, 增加血栓发生风险, 而NSCLC患者病情进展和合并远端转移的同时, 也可能会同时促进其他因子的释放, 从而提升肿瘤标志物的水平。

研究显示, FIB、D-D升高与VTE的发生存在密切关系^[18]。本研究结果显示, VTE组FIB、D-D高于非VTE组, 与Qi等^[19]、Li等^[20]、李艳华等^[21]的研究结果一致, 提示FIB、D-D升高可能会导致NSCLC患者病情进展。CEA、NSE、CA125、SCC-Ag、CYFRA21-1均为临床中常用的肿瘤标志物^[22]。本研究结果显示, VTE组CEA、CA125、CYFRA21-1高于非VTE组, 与陈亚丽^[23]研究结果相似, 其指出合并VTE的晚期肿瘤患者CEA、CA125水平高于未合并VTE的晚期肿瘤患者, 提示合并VTE可能会使NSCLC患者肿瘤标志物水平升高。但本研究结果还显示, VTE组和非VTE组NSE、SCC-Ag比较差异无统计学意义, 与MEHTA等^[24]的研究结果一致, 分析原因可能是纳入研究患者的异质性导致的, 有待进行深入研究。本研究多因素Logistic回归分析结果显示, FIB、D-D、CEA、CA125、CYFAR21-1升高是NSCLC患者合并VTE的独立危险因素。FIB、D-D等凝血功能指标升高, 提示NSCLC患者血液呈高凝状态, 会增加VTE的发生风险, CEA、CA125、CYFAR21-1等肿瘤标志物升高会增加肿瘤细胞对正常细胞的破坏, 造成内皮组织损伤和凝血因子增加, 改变血流状态, 易诱发VTE。研究指出, D-D+CA125诊断NSCLC患者合并VTE的灵敏度和特异度分别为64.1%和81.3%^[25]。朱飞^[26]研究指出, FIB+CEA+CYFAR21诊断NSCLC患者合并VTE的灵敏度为

90%。既往研究指出，D-D+CA125+CEA+CA19-9诊断NSCLC患者合并VTE的灵敏度和特异度分别为94%和65%^[23]。杨桂学等^[27]研究显示，FIB+D-D+CEA+NSE+CYFAR21-1+PLT诊断NSCLC患者合并VTE的AUC为0.832。本研究ROC曲线分析结果显示，FIB、FIB+D-D、FIB+CEA、FIB+CA125、FIB+CYFAR21-1、FIB+D-D+CEA、FIB+D-D+CA125、FIB+D-D+CYFAR21-1、FIB+CEA+CA125、FIB+CEA+CYFAR21-1、FIB+CA125+CYFAR21-1、FIB+D-D+CEA+CA125、FIB+D-D+CEA+CYFAR21-1、FIB+D-D+CA125+CYFAR21-1、FIB+CEA+CA125+CYFAR21-1、FIB+D-D+CEA+CA125+CYFAR21-1诊断NSCLC患者合并VTE的AUC均>0.9，且FIB+D-D+CEA+CA125+CYFAR21-1、FIB+D-D+CEA+CA125诊断NSCLC患者合并VTE的AUC分别为0.993、0.991，提示FIB+D-D+CEA+CA125+CYFAR21-1对

NSCLC患者合并VTE的诊断价值最大，但在临床实践中，检测指标越多，假阳性率越高，患者的经济压力也越大^[15]，因而建议临床采用FIB+D-D+CEA+CA125来诊断NSCLC患者合并VTE情况。

本研究结果显示，远端转移组ECOG体能状态评分高于非远端转移组，提示ECOG体能状态评分可能与NSCLC患者合并远端转移有关。远端转移组VTE发生率高于非远端转移组，提示有远端转移的NSCLC患者更易出现VTE。远端转移组FIB、D-D、CA125、CYFAR21-1高于非远端转移组，这可能与NSCLC患者血液高凝状态可导致血管内皮细胞、血管壁损伤，从而促进癌细胞转移有关。本研究多因素Logistic回归分析结果显示，ECOG体能状态评分升高是NSCLC患者合并远端转移的独立危险因素，但尚未见既往类似报道，有待进一步验证该结论。D-D升高是NSCLC患者合并远端转移的

表4 凝血功能指标、肿瘤标志物及其联合对NSCLC患者合并VTE的诊断价值

Table 4 Diagnostic value of coagulation function indexes, tumor markers and their combination for VTE in patients with NSCLC

项目	AUC	95%CI	P值	最佳截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
FIB	0.936	(0.908, 0.964)	<0.001	4.1 g/L	100.0	75.7	0.757
D-D	0.862	(0.801, 0.922)	<0.001	3.3 mg/L	72.0	91.0	0.630
CEA	0.603	(0.522, 0.685)	0.022	7.9 μg/L	80.0	43.7	0.237
CA125	0.839	(0.794, 0.884)	<0.001	44.7 kU/L	100.0	68.5	0.685
CYFAR21-1	0.685	(0.610, 0.760)	<0.001	5.4 μg/L	64.0	64.9	0.289
FIB+D-D	0.977	(0.962, 0.992)	<0.001	-	96.0	93.7	0.897
FIB+CEA	0.946	(0.921, 0.971)	<0.001	-	96.0	84.2	0.802
FIB+CA125	0.942	(0.916, 0.969)	<0.001	-	100.0	76.6	0.766
FIB+CYFAR21-1	0.942	(0.916, 0.968)	<0.001	-	100.0	78.4	0.784
D-D+CEA	0.869	(0.810, 0.927)	<0.001	-	76.0	88.3	0.643
D-D+CA125	0.885	(0.836, 0.935)	<0.001	-	84.0	80.2	0.642
D-D+CYFAR21-1	0.860	(0.798, 0.922)	<0.001	-	72.0	91.0	0.630
CA125+CYFAR21-1	0.824	(0.776, 0.871)	<0.001	-	100.0	67.6	0.676
FIB+D-D+CEA	0.983	(0.972, 0.995)	<0.001	-	100.0	92.8	0.928
FIB+D-D+CA125	0.979	(0.966, 0.993)	<0.001	-	96.0	91.0	0.870
FIB+D-D+CYFAR21-1	0.979	(0.965, 0.993)	<0.001	-	92.0	95.5	0.875
FIB+CEA+CA125	0.951	(0.927, 0.975)	<0.001	-	96.0	84.2	0.802
FIB+CEA+CYFAR21-1	0.951	(0.928, 0.974)	<0.001	-	100.0	83.3	0.833
FIB+CA125+CYFAR21-1	0.946	(0.921, 0.971)	<0.001	-	96.0	81.5	0.775
D-D+CEA+CA125	0.891	(0.842, 0.940)	<0.001	-	84.0	86.5	0.705
D-D+CEA+CYFAR21-1	0.864	(0.804, 0.925)	<0.001	-	76.0	86.5	0.625
D-D+CA125+CYFAR21-1	0.892	(0.845, 0.940)	<0.001	-	84.0	81.1	0.651
CEA+CA125+CYFAR21-1	0.777	(0.719, 0.836)	<0.001	-	92.0	58.1	0.501
FIB+D-D+CEA+CA125	0.991	(0.933, 0.977)	<0.001	-	96.0	97.3	0.933
FIB+D-D+CEA+CYFAR21-1	0.987	(0.933, 0.977)	<0.001	-	100.0	95.5	0.955
FIB+D-D+CA125+CYFAR21-1	0.981	(0.968, 0.994)	<0.001	-	100.0	86.5	0.865
FIB+CEA+CA125+CYFAR21-1	0.955	(0.933, 0.977)	<0.001	-	96.0	86.5	0.825
D-D+CEA+CA125+CYFAR21-1	0.894	(0.846, 0.943)	<0.001	-	80.0	87.4	0.674
FIB+D-D+CEA+CA125+CYFAR21-1	0.993	(0.987, 0.999)	<0.001	-	100.0	95.5	0.958

注：-表示无此数据

表5 远端转移组和非远端转移组临床资料比较

Table 5 Comparison of clinical data between distant metastasis group and non-distant metastasis group

项目	远端转移组 (n=12)	非远端转移组 (n=133)	检验统计量值	P值
性别(男/女)	8/4	55/78	2.870 ^a	0.090
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	64.4 ± 7.1	64.9 ± 9.7	0.153 ^b	0.879
病理分期 [n (%)]			0.004 ^a	0.948
I~II期	1/12	18 (13.5)		
III~IV期	11/12	115 (86.5)		
ECOG体能状态评分 [n (%)]			2.539 ^c	0.011
0分	1/12	56 (42.1)		
1分	7/12	59 (44.4)		
2分	4/12	18 (13.5)		
病理分型 [n (%)]			0.957 ^c	0.328
腺癌	6/12	91 (68.4)		
鳞癌	6/12	42 (31.6)		
VTE [n (%)]	8/12	17 (12.8)	18.781 ^a	<0.001
FIB [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	5.5 (5.0, 6.2)	3.3 (2.7, 4.6)	-3.620 ^d	<0.001
D-D [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	4.6 (3.1, 5.8)	1.4 (0.5, 2.9)	-6.001 ^d	<0.001
CEA [$M(P_{25}, P_{75})$, μ g/L]	12.3 (5.1, 22.0)	12.0 (4.0, 23.6)	-0.209 ^d	0.834
NSE [$M(P_{25}, P_{75})$, μ g/L]	14.9 (11.8, 16.8)	13.9 (10.4, 17.2)	-0.682 ^d	0.495
CA125 [$M(P_{25}, P_{75})$, kU/L]	66.5 (30.1, 161.9)	36.8 (12.5, 73.5)	-2.049 ^d	0.040
SCC-Ag [$M(P_{25}, P_{75})$, μ g/L]	1.1 (0.8, 2.9)	1.1 (0.6, 2.3)	-0.478 ^d	0.632
CYFRA21-1 [$M(P_{25}, P_{75})$, μ g/L]	10.2 (5.9, 13.1)	4.5 (2.8, 7.4)	-4.457 ^d	<0.001

注: ^a表示 χ^2 值, ^b表示t值, ^c表示u值, ^d表示Z值

表6 NSCLC患者合并远端转移影响因素的多因素Logistic回归分析

Table 6 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of distant metastasis in patients with NSCLC

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
ECOG体能状态评分	1.571	0.477	10.843	0.001	4.809	(1.888, 12.248)
合并VTE	1.355	0.978	1.922	0.166	3.878	(0.571, 26.354)
FIB	-0.010	0.235	0.002	0.966	0.990	(0.625, 1.568)
D-D	0.544	0.188	8.325	0.004	1.723	(1.191, 2.493)
CA125	0.003	0.003	1.080	0.299	1.003	(0.997, 1.009)
CYFAR21-1	0.046	0.029	2.519	0.112	1.047	(0.989, 1.109)

独立危险因素, 分析原因为D-D可能会促进肿瘤间质形成及循环肿瘤细胞在血管内黏附, 从而诱导肿瘤细胞发生远端转移^[28]。既往研究指出, 凝血功能指标联合对NSCLC患者合并远端转移的诊断价值较高, 其特异度和灵敏度分别为84.95%和79.61%^[29]。但本研究并未发现FIB是NSCLC患者合并远端转移的影响因素。本研究ROC曲线分析结果显示, D-D诊断

NSCLC患者合并远端转移的AUC为0.871, ECOG体能状态评分+D-D诊断NSCLC患者合并远端转移的AUC为0.921, 提示ECOG体能状态评分+D-D对NSCLC患者合并远端转移有较高的诊断价值。

综上所述, NSCLC患者FIB与CA125、CYFRA21-1呈正相关, D-D与NSE、CA125、CYFRA21-1呈正相关; FIB、D-D、CEA、CA125、CYFAR21-1升高是NSCLC患者合并VTE的独立危险因素, 且FIB+D-D+CEA+CA125对NSCLC患者合并VTE的诊断价值较高; ECOG体能状态评分、D-D升高是NSCLC患者合并远端转移的独立危险因素, 且二者联合对NSCLC患者合并远端转移有较高的诊断价值。但本研究尚存在一定局限性: 首先, 本研究并未进一步细化患者病理分期及病理学分类, 且肿瘤标志物与凝血功能指标的相关性缺少详细探讨; 再者, 本研究属于单中心、小样本量研究, 结论有待大样本量的前瞻性试验进一步验证。

作者贡献: 王秋桐、吴爽、赵瑞进行文章的构思与设计、研究的实施与可行性分析、统计学处理; 王秋桐撰写与修订论文; 王明、陈玲、安跃震、姜俊杰、王瀚森进行数据收集、整理; 王秋桐、杨艳梅进行结果的分析与解释; 赵瑞负责文章的质量控制及审核, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.
- [2] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134 (7): 783-791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001474.
- [3] DUMA N, SANTANA-DAVILA R, MOLINA J R. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment [J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94 (8): 1623-1640. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.013.
- [4] DONG H H, CAI Y S, LIANG X N, et al. Analysis of incidence and risk factors for postoperative venous thromboembolism in patients with stage I a non-small-cell lung cancer [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2021, 101 (41): 3417-3421. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210418-00929.
- [5] LYMAN G H, KUDERER N M. Clinical practice guidelines for the treatment and prevention of cancer-associated thrombosis [J]. Thromb Res, 2020, 191 (Suppl 1): S79-84. DOI: 10.1016/S0049-3848(20)30402-3.
- [6] DI W J, XU H T, XUE T, et al. Advances in the prediction and risk assessment of lung cancer-associated venous thromboembolism [J]. Cancer Manag Res, 2021, 13: 8317-8327. DOI: 10.2147/CMAR.S328918.
- [7] MAIA R, NEVES I, MORAIS A, et al. Venous and lung thromboembolism in the context of lung cancer: clinical manifestations, risk factors and prognosis [J]. Acta Med Port,

- 2019, 32 (10) : 647-653.DOI: 10.20344/amp.10260.
- [8] ANGHEL L, SASCAU R, RADU R, et al.From classical laboratory parameters to novel biomarkers for the diagnosis of venous thrombosis [J] .Int J Mol Sci, 2020, 21 (6) : 1920.DOI: 10.3390/ijms21061920.
- [9] WANG P, ZHAO H L, ZHAO Q C, et al.Risk factors and clinical significance of D-dimer in the development of postoperative venous thrombosis in patients with lung tumor [J] .Cancer Manag Res, 2020, 12: 5169-5179.DOI: 10.2147/CMAR.S256484.
- [10] JIANG Z F, WANG M, XU J L.Thymidine kinase 1 combined with CEA, CYFRA21-1 and NSE improved its diagnostic value for lung cancer [J] .Life Sci, 2018, 194: 1-6.DOI: 10.1016/j.lfs.2017.12.020.
- [11] CHEN Z Q, HUANG L S, ZHU B.Assessment of seven clinical tumor markers in diagnosis of non-small-cell lung cancer [J] .Dis Markers, 2018, 2018: 9845123.DOI: 10.1155/2018/9845123.
- [12] HILL H, ROBINSON M, LU L, et al.Venous thromboembolism incidence and risk factors in non-small cell lung cancer patients receiving first-line systemic therapy [J] .Thromb Res, 2021, 208: 71-78.DOI: 10.1016/j.thromres.2021.10.014.
- [13] LI S Q, JIANG Y H, LIN J, et al.Albumin-to-fibrinogen ratio as a promising biomarker to predict clinical outcome of non-small cell lung cancer individuals [J] .Cancer Med, 2018, 7 (4) : 1221-1231.DOI: 10.1002/cam4.1428.
- [14] FU L, WANG R, YIN L, et al.CYFRA21-1 tests in the diagnosis of non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J] .Int J Biol Markers, 2019, 34 (3) : 251-261.DOI: 10.1177/1724600819868234.
- [15] XU L H, SU Z M, XIE B S.Diagnostic value of conventional tumor markers in young patients with pulmonary nodules [J] .J Clin Lab Anal, 2021, 35 (9) : e23912.DOI: 10.1002/jcla.23912.
- [16] LI Q, SANG S.Diagnostic value and clinical significance of combined detection of serum markers CYFRA21-1, SCC Ag, NSE, CEA and ProGRP in non-small cell lung carcinoma [J] .Clin Lab, 2020. [Epub ahead of print] .DOI: 10.7754/Clin.Lab.2020.191243.
- [17] İNAL T, ANAR C, POLAT G, et al.The prognostic value of D-dimer in lung cancer [J] .Clin Respir J, 2015, 9 (3) : 305-313.DOI: 10.1111/crj.12144.
- [18] BAYLEYEGN B, ADANE T, GETAWA S, et al.Coagulation parameters in lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis [J] .J Clin Lab Anal, 2022, 36 (7) : e24550.DOI: 10.1002/jcla.24550.
- [19] QI Y J, FU J W.Research on the coagulation function changes in non small cell lung cancer patients and analysis of their correlation with metastasis and survival [J] .J BUON, 2017, 22 (2) : 462-467.
- [20] LI J, YAN S L, ZHANG X H, et al.Circulating D-dimers increase the risk of mortality and venous thromboembolism in patients with lung cancer: a systematic analysis combined with external validation [J] .Front Med (Lausanne), 2022, 9: 853941. DOI: 10.3389/fmed.2022.853941.
- [21] 李艳华, 魏素菊, 王俊艳, 等.非小细胞肺癌患者凝血功能异常的相关因素与预后分析 [J] .中国肺癌杂志, 2014, 17 (11) : 789-796.
- [22] DUFFY M J, HARBECK N, NAP M, et al.Clinical use of biomarkers in breast cancer: updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM) [J] .Eur J Cancer, 2017, 75: 284-298.DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.017.
- [23] 陈亚丽.晚期肿瘤患者血浆D-二聚体与肿瘤标志物联合检测的临床价值 [D] .新乡: 新乡医学院, 2017.
- [24] MEHTA A, PARKASH A, BHATIA M.Cross-sectional study to establish the utility of serum tumor markers in the diagnosis of lung cancer [J] .Asian Pac J Cancer Prev, 2021, 22 (8) : 2569-2576.DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.8.2569.
- [25] 王子琛, 赵杰, 贾晓民, 等.血清肿瘤标志物联合D-二聚体对NSCLC患者VTE的诊断 [J] .医学研究杂志, 2020, 49 (8) : 162-166.DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.08.038.
- [26] 朱飞.纤维蛋白原 (fib) 联合肿瘤标志物 (CEA、NSE、CYFRA21-1) 检测对肺癌诊断的价值研究 [D] .滨州: 滨州医学院, 2017.
- [27] 杨桂学, 吴卓, 张磊, 等.肺癌患者血清肿瘤标志物与凝血功能变化相关性研究 [J] .现代肿瘤医学, 2018, 26 (16) : 2519-2523.DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.16.009.
- [28] 黄希芬, 裴文仲.D-二聚体在恶性肿瘤预后中的意义 [J] .实用心脑血管病杂志, 2009, 17 (8) : 704-705.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2009.08.036.
- [29] 王豹.血浆凝血因子水平与肺癌患者临床分期、远端转移和早期诊断相关性的临床研究 [J] .中国卫生检验杂志, 2019, 29 (14) : 1675-1677, 1682.

(收稿日期: 2022-04-25; 修回日期: 2022-07-19)

(本文编辑: 崔丽红)