

D-二聚体水平与放化疗肺癌患者预后的关系： 系统评价与Meta分析

雷 春¹, 吴刚杰¹, 朱晓峰^{2*}

¹暨南大学第一临床医学院, 广东 广州

²暨南大学附属第一医院中医科, 广东 广州

收稿日期: 2023年2月27日; 录用日期: 2023年3月22日; 发布日期: 2023年3月29日

摘 要

目的: 系统评价放化疗前肺癌患者的血浆D-二聚体水平与其生存预后之间的关系。方法: 通过计算机检索国内外相关数据库, 收集所有符合纳入标准的文献, 检索时限从建库起至2022年11月。由两名研究人员分别对检索出的文献按纳入与排除标准筛选文献、提取资料。采用Revman 5.4软件进行Meta分析。结果: 最终纳入12篇文献, 包括1602名患者进行分析。Meta分析结果显示D-二聚体水平高的放化疗肺癌患者相比于D-二聚体水平正常的放化疗肺癌患者有较差的PFS (HR: 1.70, 95% CI: 1.48, 1.96; $P < 0.00001$)和OS (HR: 1.82, 95% CI: 1.99, 2.81; $P < 0.00001$), 差异具有统计学意义。结论: 高血浆D-二聚体水平可能是放化疗的肺癌患者评估预后的预测因子。

关键词

D-二聚体, 肺癌, 放化疗, 预后

Relationship between D-Dimer Level and Prognosis in Patients with Lung Cancer after Chemoradiotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis

Chun Lei¹, Gangjie Wu¹, Xiaofeng Zhu^{2*}

¹The First Clinical College of Medicine, Jinan University, Guangzhou Guangdong

²Department of Traditional Chinese Medicine, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: Feb. 27th, 2023; accepted: Mar. 22nd, 2023; published: Mar. 29th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 雷春, 吴刚杰, 朱晓峰. D-二聚体水平与放化疗肺癌患者预后的关系: 系统评价与 Meta 分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 4775-4784. DOI: 10.12677/acm.2023.133683

Abstract

Objective: To systematically evaluate the relationship between plasma D-dimer levels and survival outcomes in patients with lung cancer before chemoradiotherapy. **Method:** The relevant databases at home and abroad will be searched by computer, and all literatures meeting the inclusion criteria will be collected. The retrieval period will be from the establishment of the database to November 2022. Two researchers respectively screened the literature and extracted the data according to the inclusion and exclusion criteria. Meta-analysis was performed using Revman 5.4 software. **Results:** Twelve studies including 1602 patients were included in the meta-analysis. Meta-analysis showed that lung cancer patients with high D-dimer level had lower PFS than those with normal D-dimer level (HR: 1.70, 95% CI: 1.48, 1.96; $P < 0.00001$) and OS (HR: 1.82, 95% CI: 1.99, 2.81; $P < 0.00001$), the difference was statistically significant. **Conclusion:** High plasma D-dimer level may be a predictor of prognosis in lung cancer patients evaluated by radiotherapy and chemotherapy.

Keywords

D-Dimer, Lung Cancer, Chemoradiotherapy, Prognosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是世界上发病率和死亡率最高的肿瘤之一。在 2020 年, 全球估计有 1930 万例新发癌症病例和近 1000 万例癌症死亡, 其中肺癌仍然是癌症死亡的主要原因, 估计有 180 万人死亡(18%), 严重威胁着人类的健康[1]。肺癌按组织学类型分为小细胞肺癌(Small Cell Lung Carcinoma, SCLC)和非小细胞肺癌(Non small cell lung cancer, NSCLC)两大类, 其诊断金标准是病理活检, 但由于是有创操作, 不作为诊断的首选。目前随着低剂量螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)的发展, 肺癌的检出率大大提高[2]。但大多数肺癌患者早期症状不明显, 诊断时已为肺癌晚期。在肺癌的治疗方面, 手术、放疗、化疗及靶向治疗等治疗方法有了很大进步, 但以小细胞肺癌为主的肺癌患者的生存期并未显著延长[3]。尽管在肺癌的诊断、分类和治疗方面有所进展, 但其预后仍然很差。因此, 寻找有效的预后标志物并制定个体化的治疗方案改善预后非常重要。

一些研究表明血浆 D-二聚体(D-dimer, D-D)与癌症患者的预后相关[4] [5]。所有类型的肿瘤细胞都可以产生和释放促凝血物质和炎性细胞因子, 还可与白细胞, 内皮细胞和血小板宿主细胞的相互作用, 从而激活凝血系统, 导致血液高凝状态[6]。血浆 D-二聚体是由纤溶酶作用于交联纤维蛋白后经降解过程产生的一种特异性的产物成分之一, 是一种由继发性纤溶过程产生的物质。有多项研究表明, 肿瘤患者的血浆 D-二聚体在治疗前显着升高[7] [8] [9], 可能与其预后相关。

有研究表明, 在肺癌患者中, D-二聚体水平在 NSCLC 患者血浆明显高于健康体检组[10], 然而, D-二聚体在肺癌中的预后作用仍存在争议。有研究认为 D-二聚体水平高与降低肺癌患者生存率的差异无统计学意义[11]。一些研究表明, 治疗前 D-二聚体水平升高与更晚期的肿瘤分期或更快的转移进展有关[12], 因此可能预后较差。目前还没有系统地尝试探索行放化疗的肺癌患者中 D-二聚体水平的预

后价值。对此争议,本研究采用 Meta 分析的方法探索放化疗前血浆 D-二聚体水平对肺癌患者的预后价值。

2. 资料与方法

2.1. 文献检索策略

通过计算机检索 PubMed、Embase、Web of science、The Cochrane Library、中国知网、万方数据库、维普数据库,检索时限从建库起至 2022 年 11 月。英文检索词: lung cancer; Lung Neoplasms; Pulmonary Neoplasms; Pulmonary Cancer; Cancer of the Lung; non small cell lung cancer; Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; NSCLC; small cell lung cancer; Small Cell Lung Carcinoma; Oat Cell Lung Cancer; SCLC; D-dimer; D-dimer fibrin; D-dimer fragments; fibrin fragment D; prognosis; prognostic。中文检索词: 肺癌; 肺肿瘤; 肺恶性肿瘤; 小细胞肺癌; 非小细胞肺癌; D-二聚体; 血浆 D-二聚体; 预后。以收集与本研究相关的文献资料。

2.2. 文献纳入与排除标准

纳入标准: ① 接受放化疗的肺癌患者; ② 研究治疗前血浆 D-二聚体水平与肺癌患者预后相关性的文章; ③ 结局指标为总生存期(OS)或无进展生存期(PFS), 及其风险比(HRs)和 95%置信区间(CIs), 或者可以从提供的数据间接计算; ④ 可获取全文。

排除标准: ① 摘要、信件、综述、病例报告或非临床研究等记录; ② 无法获取全文及数据不完整的文章。

2.3. 文献筛选与资料提取

由 2 位研究者独立完成文献筛选、资料提取并交叉核对。如遇分歧,与第三方讨论后解决。需要提取的内容包括: 1) 作者、国家、肿瘤类型、样本量、治疗方法等; 2) 血浆 D-二聚体临界值、临界值获取方法及随访时间等; 3) 风险比(HR)及其相关的 95% CI, 如果 95% CI 的 HR 不可用,则使用 Engauge 软件从生存曲线中计算提取。

2.4. 质量评价

根据纳入文献的患者选择、可比性和结果等描述,采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评估研究的质量 [13], 其中 NOS 包含三个领域: 患者选择(0~4 分), 可比性(0~2 分)和结果(0~3 分)。NOS 评分范围为 0 至 9 分, NOS 评分 ≥ 6 的研究被认为是高质量的。由 2 名研究人员独立评估每个纳入研究的质量, 当出现分歧时,与第三方讨论后解决。

2.5. 统计学分析

使用 Cochrane 提供的 Revman5.4 软件绘制森林图进行 Meta 分析。利用 HR 值及其 95% CI 评估术前 D-二聚体水平与肺癌预后的相关性。

2.6. 异质性检验

纳入研究结果的异质性采用 χ^2 检验的 P 值及 I^2 判断, 当 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$ 时, 说明研究间存在同质性, 使用固定效应模型; 当 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$ 时, 说明研究之间有异质性, 使用随机效应模型, 分析其异质性来源, 对可能导致异质性的因素进行亚组分析或敏感性分析。使用漏斗图判断发表偏倚是否存在。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 文献筛选步骤与结果

两位研究员使用上述数据库初步检索共得到文献 1344 篇，去除重复文献 210 篇，后阅读文献标题与摘要进行初步筛选排除不合格文献 1034 篇，通过对 100 篇文献进行全文评估，有 31 篇文献因不符合纳入标准、研究对象为肺癌非化疗患者被排除在外，并排除无法获取全文的文献 13 篇、试验数据不完整的文献 16 篇、结局指标不符文献 28 篇，如有分歧则与第三方协商讨论后达成一致。最后纳入 Meta 分析文献共 12 篇。文献筛选流程图见图 1。

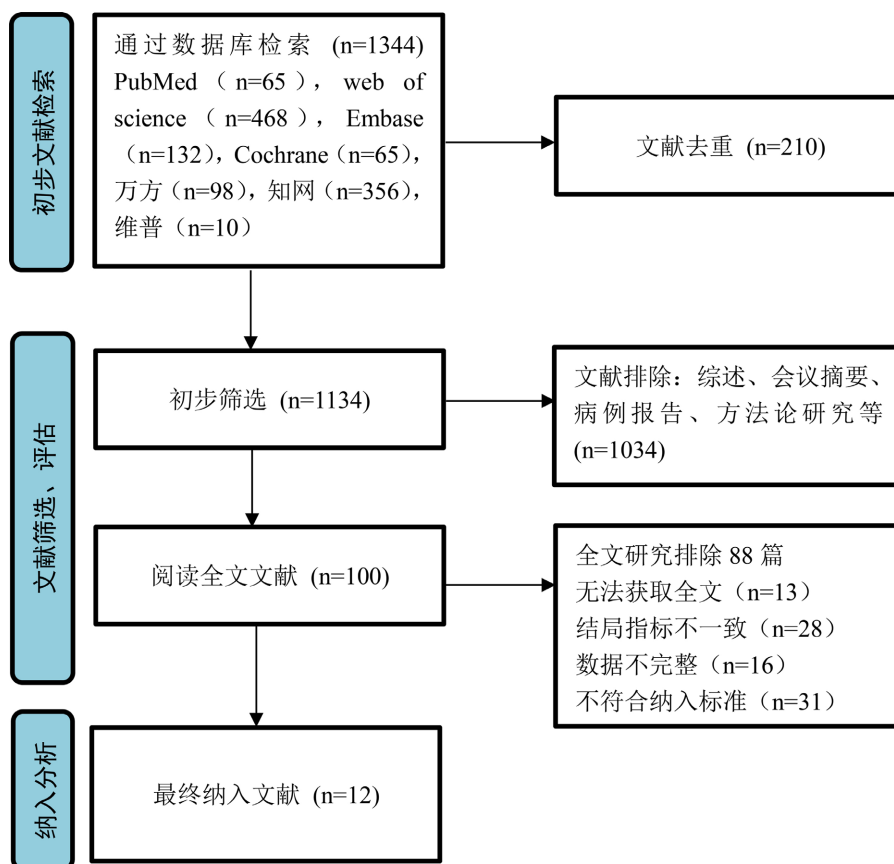


Figure 1. Literature screening flow chart
图 1. 文献筛选流程图

3.2. 纳入文献基本特征

表 1 为本 Meta 分析所纳入文献的基本特征，12 项符合研究均发表于 2007 年至 2021 年之间，其中 10 项研究来自中国[14]-[23]，1 项研究来自土耳其[24]，1 项研究来自波兰[25]。本研究共纳入 1602 名受试者，受试者们均确诊为肺癌或小细胞肺癌或非小细胞肺癌，其中亦包括局限期和广泛期疾病的患者，平均年龄为 57~67 岁，都需要进行放疗、化疗或联合放化疗；所有最终纳入的研究对 D-二聚体临界值的定义有差异，各个研究检测 D-二聚体定量所用方法主要为免疫比浊法、酶联免疫吸附法、微粒酶素免疫测定法。共有 8 项研究[14][15][16][17][18][21][22][23]的结局指标中报告了无进展生存期(PFS)，另有 8 项研究[16][18][19][20][21][23][24][25]的结局指标报告了总生存期(OS)；有 11 项研究[14][15][16]

[17] [19]-[25]的结果均表明肺癌患者放化疗前高 D-二聚体水平为生存率降低的独立预后因素, 差异具有统计学意义; 而有一项研究[18]的结果显示高血浆 D-二聚体水平与较短的 OS 相关, 与 PFS 无明显相关性($P = 0.08$)。有一项研究[25]将研究对象分为肺癌转移组与肺癌非转移组, 因两组的患者疾病进展程度与基本健康状况并非一致, 我们将其视为两个独立的研究; 此外, 还有一项研究[16]将受试者分为局限期小细胞肺癌组与广泛期小细胞肺癌组, 考虑到两组患者的疾病进展程度与基本健康状况并非一致, 亦将其视为两个独立的研究。

Table 1. Basic features of the included literatures

表 1. 纳入文献基本特征

第一作者及年份	国家	肿瘤类型	样本量	DD 临界值	年龄	治疗方案	检测方法	结局指标	NOS 评分
Cuicui Zhang 2018	China	SCLC	160	500 ng/ml	59 (23 - 83)	chemotherapy	Immunoturbidimetry	PFS	6
Edyta I. Wolny-Rokicka 2018	Poland	LC (With metastases)	95	1000 µg/L	67 (40 - 81)	radiotherapy	ELISA	OS	9
Edyta I. Wolny-Rokicka 2018 (2)	Poland	LC (Without metastases)	95	1000 µg/L	NA	radiotherapy	ELISA	OS	9
G. Altiay 2007	Turkey	LC	78	0.65 µg/ml	61 (37 - 82)	combine	ELISA	OS	8
L-P Ge 2015	China	NSCLC	82	0.55 µg/L	64 (44 - 72)	chemotherapy	Immunoturbidimetry	PFS	9
L-R Zhu 2015 (1)	China	LD-SCLC	74	0.55 µg/L	NA	chemotherapy	Immunoturbidimetry	PFS, OS	7
L-R Zhu 2015 (2)	China	MD-SCLC	74	0.55 µg/L	NA	chemotherapy	Immunoturbidimetry	PFS, OS	7
Muhammad Abbas 2020	China	NSCLC	216	0.55 mg/L	58.29 ± 10.25	chemotherapy	Microparticle Enzyme Immunoassay	PFS	8
Shanshan Fan 2019	China	SCLC	82	0.55 mg/L	60 (28 - 82)	combine	Immunoturbidimetry	PFS, OS	8
Wei Xu 2021	China	NSCLC	55	1000 µg/L	58 (36 - 77)	radiotherapy	NA	OS	9
Xuqin Jiang 2017	China	SCLC	107	0.55 mg/L	63 (58.5 - 68)	combine	Immunoturbidimetry	OS	9
Yi Chen 2016	China	SCLC	393	0.5 µg/mL	57 (51 - 64)	combine	Immunoturbidimetry	PFS, OS	8
田晴文, 2019	中国	SCLC	125	1.5 µg/L	65	联合	NA	PFS	9
郑秋青, 2014	中国	NSCLC	135	0.551 g/L	59.5 ± 12.6	化疗	NA	PFS, OS	9

备注: LC: 肺癌; NSCLC: 非小细胞肺癌; SCLC: 小细胞肺癌; LD-SCLC: 局限期小细胞肺癌; MD-SCLC: 广泛期小细胞肺癌; ELISA: 酶联免疫吸附法; OS: 总生存期; PFS: 无进展生存期; NOS: 纽卡斯尔-渥太华量表。

3.3. 纳入文献质量评价

两位研究员独立使用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对最终纳入的 12 项研究进行质量评价与风险偏倚

分析, 所有研究评分均 ≥ 6 分, 评估为高质量, 表明所纳入的 12 项研究中偏倚风险较低。质量评估的结果见表 1。

3.4. Meta 分析

3.4.1. D-二聚体水平与放化疗肺癌患者 PFS 和 OS 的关系

共有 8 项研究[14][15][16][17][18][21][22][23]报告了 PFS, 基于固定效应模型对其进行统计分析, 结果显示放化疗前高 D-二聚体水平组肺癌患者的 PFS 明显差于正常 D-二聚体水平组肺癌患者(HR: 1.70, 95% CI: 1.48, 1.96; $P < 0.00001$) [图 2], 表明放化疗前 D-二聚体水平升高与 PFS 缩短显著相关, 分析未见明显异质性($I^2 = 18\%$, $P = 0.28$)。进一步通过顺序排除每项研究进行了敏感性分析, 以评估基于 PFS 主要结果的稳定性。敏感性分析发现, 排除任何一项研究都不会影响 Meta 分析的结果。

共有 8 项研究[16][18][19][20][21][23][24][25]报告了 OS, 基于固定效应模型对所纳入的研究进行统计分析, 效应量的汇总显示: 在行放化疗方案前高 D-二聚体水平组肺癌患者相比于正常 D-二聚体水平组患者的 OS 明显缩短(HR: 1.82, 95% CI: 1.99, 2.81; $P < 0.00001$) [图 3], 未见明显异质性($I^2 = 16\%$, $P = 0.30$)。进一步行敏感性分析, 逐一排除一项研究后 Meta 分析的结果并不受排除任何一项研究的影响, 没有本质性的改变。

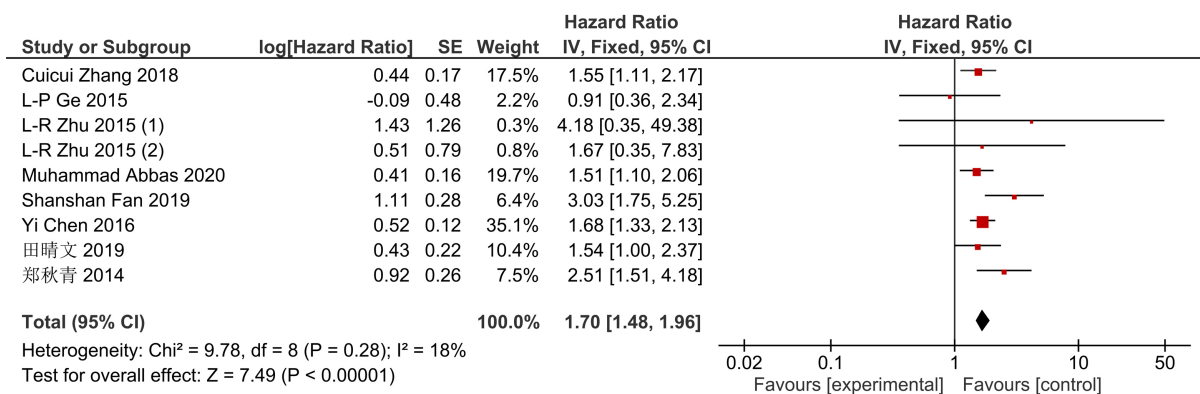


Figure 2. Forest map of effects of different D-dimer levels on PFS in lung cancer patients undergoing radiotherapy and chemotherapy

图 2. 不同 D-二聚体水平对放化疗肺癌病人 PFS 影响的森林图

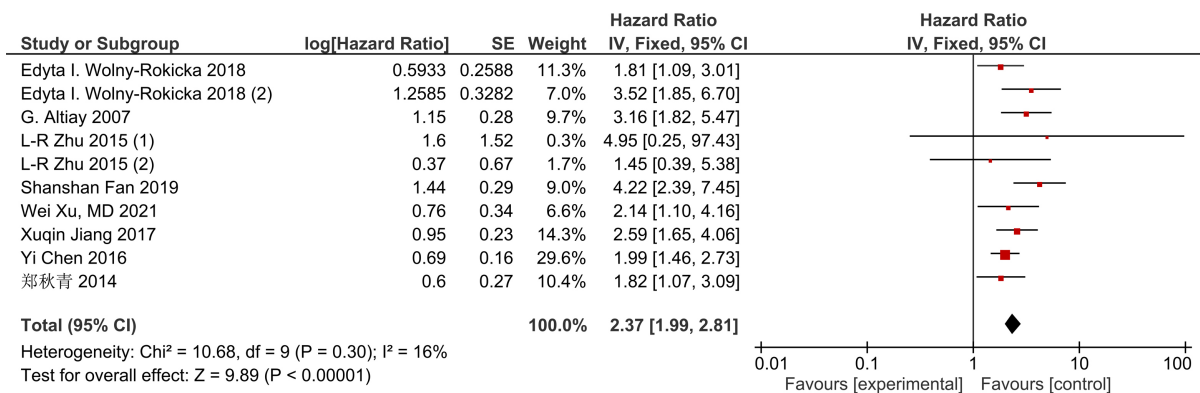


Figure 3. Forest map of the effects of different D-dimer levels on OS in lung cancer patients undergoing radiotherapy and chemotherapy

图 3. 不同 D-二聚体水平对放化疗肺癌病人 OS 影响的森林图

3.4.2. D-二聚体水平对放化疗肺癌病人 PFS 影响的亚组分析

为评估不同分组因素对结果的影响,对 8 项报告了 PFS 的研究进行亚组分析,亚组类型为肿瘤类型、治疗方案差异以及样本量的大小共 3 个亚组。分析结果显示:高 D-二聚体水平下进行放化疗治疗的患者在肿瘤类型为 SCLC (HR: 1.72, 95% CI: 1.46, 2.04; $P < 0.00001$)或 NSCLC (HR: 1.65, 95% CI: 1.28, 2.14; $P = 0.0001$)、治疗方案为单独放化疗(HR: 1.63, 95% CI: 1.33, 1.99; $P < 0.00001$)或联合放化疗(HR: 1.78, 95% CI: 1.46, 2.16; $P < 0.00001$)、样本量 ≤ 100 (HR: 2.23, 95% CI: 1.43, 3.48; $P < 0.00001$)或样本量 > 100 (HR: 1.65, 95% CI: 1.43, 1.92; $P < 0.00001$)的研究中均显示出相比较于正常 D-二聚体水平组患者更差的 PFS, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。关于 8 项报告了 PFS 的研究的亚组分析汇总见[表 2]。

Table 2. Subgroup analysis of effects of different D-dimer levels on PFS in lung cancer patients undergoing radiotherapy and chemotherapy

表 2. 不同 D-二聚体水平对放化疗肺癌病人 PFS 影响的亚组分析汇总

项目	分类	研究数(n)	HR	95% CI	P (HR)	I ² (%)
肿瘤类型	SCLC	6	1.72	1.46, 2.04	<0.00001	5
	NSCLC	3	1.65	1.28, 2.14	0.0001	55
治疗方案	单独放疗或化疗	6	1.63	1.33, 1.99	<0.00001	2
	联合放化疗	3	1.78	1.46, 2.16	<0.00001	53
样本量	n \leq 100	4	2.23	1.43, 3.48	<0.00001	41
	n $>$ 100	5	1.65	1.43, 1.92	<0.00001	0

3.4.3. D-二聚体水平对放化疗肺癌病人 OS 影响的亚组分析

对报告了 OS 的 8 项研究同样进行亚组分析以评估分组因素对 Meta 分析结果的影响,亚组类型为肿瘤类型、治疗方案差异以及样本量大小共 3 组。分析结果显示:高 D-二聚体水平下进行放化疗治疗的患者在肿瘤类型为 LC (HR: 2.59, 95% CI: 1.88, 3.58; $P < 0.00001$)或 NSCLC (HR: 1.94, 95% CI: 1.28, 2.93; $P = 0.002$)或 SCLC (HR: 2.40, 95% CI: 1.91, 3.02; $P < 0.00001$)、治疗方案为单独放化疗(HR: 2.11, 95% CI: 1.60, 2.80; $P < 0.00001$)或联合放化疗(HR: 2.53, 95% CI: 2.04, 3.14; $P < 0.00001$)、样本量 ≤ 100 (HR: 2.73, 95% CI: 2.12, 3.51; $P < 0.00001$)或样本量 > 100 (HR: 2.10, 95% CI: 1.67, 2.65; $P < 0.00001$)的研究中均显示出相比较于正常 D-二聚体水平组患者更差的 OS, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。关于 8 项报告了 OS 的研究的亚组分析汇总见表 3。

Table 3. Subgroup analysis of the effects of different D-dimer levels on OS in lung cancer patients undergoing chemoradiotherapy

表 3. 不同 D-二聚体水平对放化疗肺癌病人 OS 影响的亚组分析汇总

项目	分类	研究数(n)	HR	95% CI	P 值(HR)	I ² (%)
肿瘤类型	LC	3	2.59	1.88, 3.58	<0.00001	39
	NSCLC	2	1.94	1.28, 2.93	0.002	0
	SCLC	5	2.4	1.91, 3.02	<0.00001	34

Continued

Continued						
治疗方案						
单独放疗或化疗	6	2.11	1.60, 2.80	<0.00001	0	
联合放化疗	3	2.53	2.04, 3.14	<0.00001	50	
样本量						
n ≤ 100	4	2.73	2.12, 3.51	<0.00001	17	
n > 100	5	2.1	1.67, 2.65	<0.00001	0	

3.5. 发表偏倚

本 Meta 分析发表偏倚的识别采用漏斗图。选用 OS 这一结局指标绘制漏斗图，漏斗图显示研究分布对称性尚可，表示发表偏倚的可能性较小[图 4]。

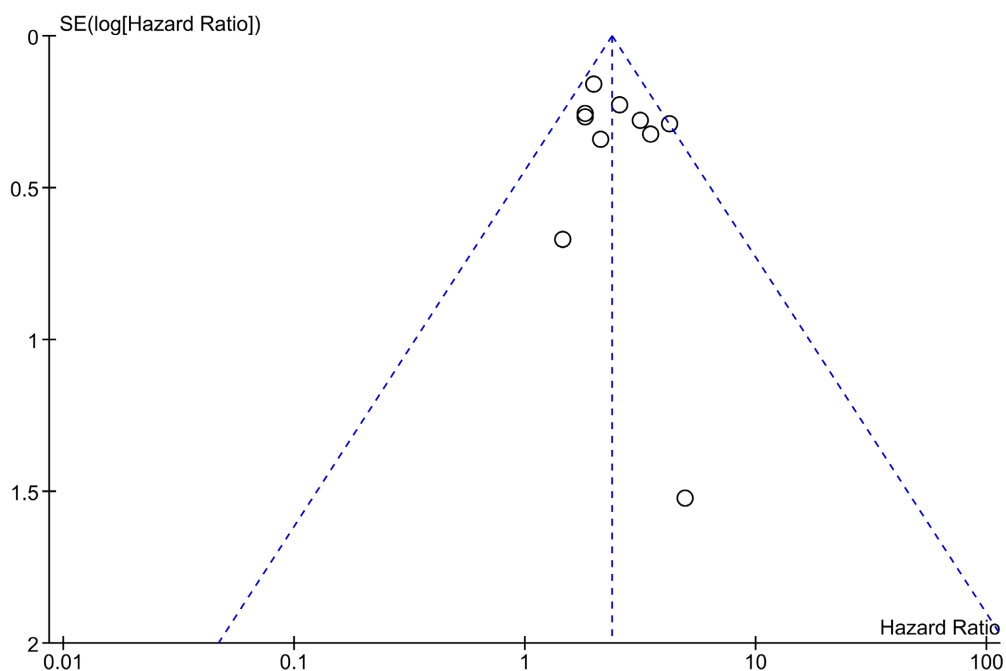


Figure 4. Funnel plot of effects of different D-dimer levels on prognosis of lung cancer patients undergoing radiotherapy and chemotherapy

图 4. 不同 D-二聚体水平对放化疗肺癌患者预后影响的漏斗图

4. 讨论

肺癌是一种常见的恶性肿瘤，由于其高发病率和高死亡率受到各界广泛关注。为了更好地指导肺癌患者采取个体化治疗方法，提高生存率和生活质量，确定有效的风险评估因素和治疗策略以改善肺癌患者的预后非常重要。有研究表明，肿瘤患者体内癌性促凝因子、组织因子、凝血酶、肿瘤促凝素等的表达水平升高，以及肿瘤分期都会引起血液形成高凝状态[26]。某些化疗药物也可引起肿瘤患者的血液形成高凝状态[27]。由于促凝活性增强，癌症患者的血浆可溶性纤维蛋白单体复合物、纤维蛋白原和纤维蛋白降解产物(D-二聚体)值的水平显著高于非恶性疾病和健康对照的患者[28]。

D-二聚体是由纤溶酶作用于交联纤维蛋白后经降解所产生的一种产物，被广泛用于肺栓塞的排除诊

断, 其特异性低敏感性高[29]。有研究表明, 小细胞肺癌患者血浆 D-二聚体水平显著高于良性肺疾病患者, 且治疗前 D-二聚体水平升高患者的 PFS 显著短于 D-二聚体水平正常的患者, 血浆 D-二聚体水平(治疗前后)在正常范围内的患者预后最好, D-二聚体持续升高的患者预后不良[21]。这表明 D-二聚体水平可作为评估治疗效果和监测患者预后的有效指标。有研究表明肺癌患者和凝血系统功能之间存在着相互作用且相互影响, D-二聚体水平的检测有助于为肺癌高凝状态的早期筛查及预后评估[30]。然而, D-二聚体水平对放化疗的肺癌患者长期预后的影响仍存在争议, 尚需大量循证医学证据。

本研究第一次将 D-二聚体水平对放化疗的肺癌患者的预后价值进行系统评价及 Meta 分析, 选择的原始文献均为研究治疗前血浆 D-二聚体水平与放化疗肺癌患者预后相关性的文章, 并进行质量评价对出现高风险偏倚的文献进行排除, 避免了研究的设计、实施及结果分析可能导致的偏倚。但我们的 Meta 分析仍存在一定的局限性, 我们选择的研究有回顾性研究, 也有前瞻性观察研究, 可能会存在患者选择偏倚; D-二聚体水平仅测量一次, 这可能会导致误差。且检索时仅涉及到了中文和英文文献, 对其他语言发表的研究尚未检索, 可能导致偏倚。还需要大样本、多中心的研究数据, 以确定 D-二聚体分子水平与预后特征之间的进一步关系。

Meta 分析结果表明, 与正常 D-二聚体水平肺癌患者相比, 放化疗前高 D-二聚体水平患者的 PFS (HR: 1.70, 95% CI: 1.48, 1.96; $P < 0.00001$)与 OS (HR: 1.82, 95% CI: 1.99, 2.81; $P < 0.00001$)明显缩短。在关于 D-二聚体水平对放化疗肺癌病人 PFS、OS 影响的亚组分析中, 我们发现无论是肿瘤类型不同、治疗方案差异, 还是研究中样本量的大小, 均显示肺癌患者在放化疗前高 D-二聚体水平下的 PFS、OS 显著缩短, 差异有统计学意义, 这与此前发表的其他 Meta 分析结果相近[31]。因此, 本 Meta 分析为临床实践增加了证据, 即放化疗前的 D-二聚体水平可作为肺癌患者的独立不良预后因素, 但是还需要更多具有更大样本量的前瞻性研究, 以确认放化疗前 D-二聚体与预后特征之间的进一步关系。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Krist, A.H., Davidson, K.W., Mangione, C.M., *et al.* (2021) Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, **325**, 962-970. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1117>
- [3] 李磊, 张卫东. 小细胞肺癌的化疗、免疫治疗及靶向治疗研究进展[J]. *山东医药*, 2022, 62(29): 95-98.
- [4] Liu, L., Zhang, X., Yan, B., *et al.* (2014) Elevated Plasma D-Dimer Levels Correlate with Long Term Survival of Gastric Cancer Patients. *PLOS ONE*, **9**, e90547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090547>
- [5] Diao, D., Zhu, K., Wang, Z., *et al.* (2013) Prognostic Value of the D-Dimer Test in Oesophageal Cancer during the Perioperative Period. *Journal of Surgical Oncology*, **108**, 34-41. <https://doi.org/10.1002/jso.23339>
- [6] De Cicco, M. (2004) The Prothrombotic State in Cancer: Pathogenic Mechanisms. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **50**, 187-196. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2003.10.003>
- [7] Nakamura, K., Nakayama, K., Ishikawa, M., *et al.* (2016) High Pre-Treatment Plasma D-Dimer Level as a Potential Prognostic Biomarker for Cervical Carcinoma. *Anticancer Research*, **36**, 2933-2938.
- [8] Ferroni, P., Roselli, M., Portarena, I., *et al.* (2014) Plasma Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Levels in Breast Cancer—Relationship with Clinical Outcome. *Anticancer Research*, **34**, 1153-1161.
- [9] Stender, M.T., Larsen, T.B., Sørensen, H.T. and Thorlacius-Ussing, O. (2012) Preoperative Plasma D-Dimer Predicts 1-Year Survival in Colorectal Cancer Patients with Absence of Venous Thromboembolism (VTE): A Prospective Clinical Cohort Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **10**, 2027-2031. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04887.x>
- [10] 崔洪霞, 左学荣, 陈艳, 马丽霞. 非小细胞肺癌患者血浆 D-二聚体水平及其临床意义[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(94): 138-139.
- [11] Tas, F., Kilic, L., Serilmez, M., *et al.* (2013) Clinical and Prognostic Significance of Coagulation Assays in Lung Can-

- cer. *Respiratory Medicine*, **107**, 451-457. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.11.007>
- [12] Guo, J., Gao, Y., Gong, Z., et al. (2021) Plasma D-Dimer Level Correlates with Age, Metastasis, Recurrence, Tumor-Node-Metastasis Classification (TNM), and Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 9623571. <https://doi.org/10.1155/2021/9623571>
- [13] Stang, A. (2010) Critical Evaluation of the Newcastle-Ottawa Scale for the Assessment of the Quality of Nonrandomized Studies in Meta-Analyses. *European Journal of Epidemiology*, **25**, 603-605. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z>
- [14] Zhang, C., Jia, Y., Jia, Y., et al. (2018) Prognostic and Predictive Value of Plasma D-Dimer Levels in Patients with Small-Cell Lung Cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, **23**, 1070-1075. <https://doi.org/10.1007/s10147-018-1320-5>
- [15] Ge, L.P., Li, J., Bao, Q.L., et al. (2015) Prognostic and Predictive Value of Plasma D-Dimer in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Undergoing First-Line Chemotherapy. *Clinical and Translational Oncology*, **17**, 57-64. <https://doi.org/10.1007/s12094-014-1198-2>
- [16] Zhu, L.R., Li, J., Chen, P., et al. (2016) Clinical Significance of Plasma Fibrinogen and D-Dimer in Predicting the Chemotherapy Efficacy and Prognosis for Small Cell Lung Cancer Patients. *Clinical and Translational Oncology*, **18**, 178-188. <https://doi.org/10.1007/s12094-015-1350-7>
- [17] Abbas, M., Kassim, S.A., Wang, Z.C., et al. (2020) Clinical Evaluation of Plasma Coagulation Parameters in Patients with Advanced-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Palliative Chemotherapy in China. *International Journal of Clinical Practice*, **74**, e13619. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13619>
- [18] Fan, S., Zhao, G. and An, G. (2019) High Pretreatment Plasma D-Dimer Levels Are Associated with Shorter Overall Survival in Patients with Small Cell Lung Cancer. *Journal of International Medical Research*, **47**, 215-224. <https://doi.org/10.1177/0300060518799869>
- [19] Xu, W., Yang, M., Zhao, C., et al. (2021) Massive Spondylectomy for Metastatic Spinal Cord Compression from Non-Small-Cell Lung Cancer with Local Failure after Radiotherapy. *Global Spine Journal*, **11**, 549-555. <https://doi.org/10.1177/2192568220919099>
- [20] Jiang, X., Mei, X., Wu, H. and Chen, X. (2017) D-Dimer Level Is Related to the Prognosis of Patients with Small Cell Lung Cancer. *Annals of Translational Medicine*, **5**, 394. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.07.35>
- [21] Chen, Y., Yu, H., Wu, C., et al. (2016) Prognostic Value of Plasma D-Dimer Levels in Patients with Small-Cell Lung Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **81**, 210-217. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.02.030>
- [22] 田晴文. 广泛期小细胞肺癌临床病理特征与 PFS 的相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [23] 郑秋青, 毛伟敏, 谢发君. 血浆 D-二聚体水平与晚期非小细胞肺癌患者临床预后相关性研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2014(6): 384-387.
- [24] Altıay, G., Ciftci, A., Demir, M., et al. (2007) High Plasma D-Dimer Level Is Associated with Decreased Survival in Patients with Lung Cancer. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)*, **19**, 494-498. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2007.04.002>
- [25] Wolny-Rokicka, E.I., Wydmański, J., Tukiendorf, A., Mróz, P. and Zembroń-Łacny, A. (2018) Appraisal of Basic Hemostatic Markers in Lung Cancer Patients during Follow-Up Care after Radiotherapy Treatment. *Medical Science Monitor*, **24**, 8577-8582. <https://doi.org/10.12659/MSM.910280>
- [26] Blom, J.W., Osanto, S. and Rosendaal, F.R. (2004) The Risk of a Venous Thrombotic Event in Lung Cancer Patients: Higher Risk for Adenocarcinoma than Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **2**, 1760-1765. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00928.x>
- [27] Jiang, D. and Lee, A.I. (2019) Thrombotic Risk from Chemotherapy and Other Cancer Therapies. *Cancer Treatment Research*, **179**, 87-101. https://doi.org/10.1007/978-3-030-20315-3_6
- [28] Kvolik, S., Jukic, M., Matijevic, M., Marjanovic, K. and Glavas-Obrovac, L. (2010) An Overview of Coagulation Disorders in Cancer Patients. *Surgical Oncology*, **19**, e33-e46. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2009.03.008>
- [29] Qdaisat, A., Wu, C.C. and Yeung, S.J. (2019) Normal D-Dimer Levels in Cancer Patients with Radiologic Evidence of Pulmonary Embolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **48**, 174-179. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01863-4>
- [30] 王鑫, 张涛, 马学真, 孙宏权, 马光红. 血栓弹力图与常用凝血指标相关性及其联合检测对晚期肺癌高凝状态评估价值[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(6): 464-469.
- [31] Deng, H.Y., Ma, X.S., Zhou, J., et al. (2021) High Pretreatment D-Dimer Level Is an Independent Unfavorable Prognostic Factor of Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **100**, e25447. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025447>