

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.16.022

血浆 TAT、D-Dimer 及 TEG 对恶性肿瘤患者发生深静脉血栓的预测价值

李丽宁¹, 闫芳^{2△}

西北大学附属医院/西安市第三医院:1. 血液科;2. 输血科, 陕西西安 710018

摘要:目的 探讨血浆凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物(TAT)、D-二聚体(D-Dimer)及血栓弹力图(TEG)对恶性肿瘤患者发生深静脉血栓的预测价值。方法 选取该院 2019 年 3 月至 2021 年 5 月收治的恶性肿瘤患者 200 例纳入恶性肿瘤组。另选取同期在该院体检的健康者 30 例纳入对照组。检测两组 TAT、D-Dimer、TEG 各项指标[反应时间(R)、凝固时间(K)、凝固角(α 角)、最大振幅(MA)]水平。根据 Khorana 评分对恶性肿瘤患者进行深静脉血栓风险评估。统计 3 个月内恶性肿瘤患者深静脉血栓发生情况,分析恶性肿瘤患者发生深静脉血栓的影响因素,建立恶性肿瘤患者发生深静脉血栓的预测模型并进行验证。结果 恶性肿瘤组 TAT 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。TAT 水平随着恶性肿瘤患者发生深静脉血栓风险等级增加而升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。相关性分析结果显示,TAT 水平与恶性肿瘤患者 Khorana 评分呈正相关($r = 0.682, P = 0.001$)。有手术史、化疗史,TAT、D-Dimer、MA、 α 角水平升高,R、K 水平降低为恶性肿瘤患者发生深静脉血栓的独立危险因素($P < 0.05$)。根据多因素 Logistic 回归分析筛选的影响因素建立预测模型 $Y = -0.086 - 0.836 \times R - 1.257 \times K + 0.736 \times \alpha \text{角} + 1.274 \times MA + 1.336 \times \text{手术史}(\text{有手术史} = 1, \text{无手术史} = 0) + 1.153 \times \text{化疗史}(\text{有化疗史} = 1, \text{无化疗史} = 0) + 0.917 \times D\text{-Dimer} + 1.436 \times TAT$,该模型预测恶性肿瘤患者发生深静脉血栓的曲线下面积为 0.856,灵敏度为 80.7%,特异度为 85.6%。结论 TAT 对恶性肿瘤患者深静脉血栓的预测具有一定价值。TAT、TEG 各项指标、D-Dimer、手术史、化疗史均是恶性肿瘤患者深静脉血栓发生的影响因素,用上述指标建立的预测模型可用于恶性肿瘤患者深静脉血栓的早期识别。

关键词:凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物; 深静脉血栓; 恶性肿瘤; 血栓弹力图; D-二聚体

中图分类号:R543.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)16-2246-05

Predictive value of plasma TAT, D-Dimer and TEG for deep vein thrombosis
in patients with malignant tumor

LI Lining¹, YAN Fang^{2△}

1. Department of Hematology; 2. Department of Blood Transfusion, the Affiliated Hospital
of Northwestern University/Xi'an No. 3 Hospital, Xi'an, Shaanxi 710018, China

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of plasma thrombin-antithrombin Ⅲ complex (TAT), D-dimer and thromboelastography (TEG) for deep vein thrombosis in patients with malignant tumor. **Methods** A total of 200 malignant tumor patients admitted to the hospital from March 2019 to May 2021 were selected as the malignant tumor group. Another 30 healthy people who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The levels of TAT, D-Dimer and TEG indexes [reaction time (R), coagulation time (K), coagulation angle (α angle), maximum amplitude (MA)] were detected in the two groups. The risk of deep vein thrombosis was assessed in patients with malignant tumor according to the Khorana score. The incidence of deep vein thrombosis in patients with malignant tumor within 3 months was counted, and the influencing factors of deep vein thrombosis in patients with malignant tumor were analyzed. A predictive model for deep vein thrombosis in patients with malignant tumor was established and validated. **Results** The level of TAT in the malignant tumor group was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The level of TAT increased with the increased risk of deep vein thrombosis in patients with malignant tumor, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of correlation analysis showed that the level of TAT was positively correlated with the Khorana score in patients with malignant tumor ($r = 0.682, P = 0.001$). History of surgery, history of chemotherapy, increased TAT, D-Dimer, MA, α angle levels, and decreased R and K levels were independent risk factors for deep vein thrombosis in patients with malignant

tumor ($P < 0.05$). According to the influencing factors screened by multivariate Logistic regression analysis, a prediction model was established $Y = -0.086 - 0.836 \times R - 1.257 \times K + 0.736 \times \alpha \text{ angle} + 1.274 \times MA + 1.336 \times \text{surgery history (with history of surgery} = 1, \text{without history of surgery} = 0) + 1.153 \times \text{history of chemotherapy (with history of chemotherapy} = 1, \text{without history of chemotherapy} = 0) + 0.917 \times \text{D-Dimer} + 1.436 \times \text{TAT}$, the area under the curve of the model predicted deep vein thrombosis in patients with malignant tumor was 0.856, the sensitivity was 80.7%, and the specificity was 85.6%. **Conclusion** TAT has certain value on the prediction of deep vein thrombosis in patients with malignant tumor. The TAT, indexes of TEG, D-Dimer, surgical history, and chemotherapy history are all influencing factors of deep vein thrombosis in patients with malignant tumor. The prediction model established with the above indicators can be used for early identification of deep vein thrombosis in patients with malignant tumor.

Key words: thrombin-antithrombin III complex; deep vein thrombosis; malignant tumor; thromboelastography; D-dimer

恶性肿瘤为临床常见疾病,由恶性肿瘤引起的一系列病理生理改变及并发症是患者死亡的主要原因^[1]。深静脉血栓包括下肢静脉血栓及肺动脉栓塞,是恶性肿瘤常见的并发症,也是导致患者死亡的原因之一^[2]。相关研究统计显示,恶性肿瘤患者发生深静脉血栓的风险较非恶性肿瘤患者高 3~10 倍,及时评估深静脉血栓发生风险,对于深静脉血栓的防治具有积极意义,也是改善恶性肿瘤患者预后的重要方法^[3]。深静脉血栓的诊断“金标准”为影像学检查,其他辅助诊断手段,如血栓弹力图(TEG)、血浆 D-二聚体(D-Dimer)可反映患者血液凝集状态,但对于尚未形成深静脉血栓的低、中风险患者敏感性不高,早期识别效果较差^[4-5]。血浆凝血酶-抗凝血酶 III 复合物(TAT)可直接反映机体凝血系统的早期激活状态,为明确其在恶性肿瘤患者深静脉血栓早期识别中的临床价值,本研究纳入 200 例恶性肿瘤患者进行了相关探讨,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2019 年 3 月至 2021 年 5 月收治的恶性肿瘤患者 200 例纳入恶性肿瘤组。纳入标准:(1)经 CT、MRI、B 超等影像学检查及病理组织学/细胞学检查确诊为恶性肿瘤;(2)进行血浆 D-Dimer、TAT、TEG 检测时均未发生深静脉血栓;(3)可接受为期 3 个月的随访。排除标准:(1)既往有深静脉血栓病史;(2)合并凝血功能障碍;(3)合并严重心血管疾病;(4)入组前 1 周接受过凝血、止血药物治疗;(5)随访期间失联;(6)临床资料不完整。另选取同期在本院体检的健康者 30 例纳入对照组。恶性肿瘤组男 131 例,女 69 例;年龄 49~73 岁,平均 (59.36 ± 7.12) 岁;其中乳腺癌 27 例,胃癌 31 例,肠癌 35 例,肝癌 34 例,肺癌 45 例,恶性淋巴瘤 19 例,其他类型恶性肿瘤 9 例。对照组男 19 例,女 11 例;年龄 47~72 岁,平均 (58.63 ± 7.01) 岁。对照组与恶性肿瘤组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象对本研究知情同

意,并签署知情同意书。

1.2 检测方法 采集所有研究对象空腹静脉血 2 mL,使用枸橼酸钠抗凝全血进行 TEG 检测,仪器为美国 Haemoscope 公司生产的 TEG5000 型血栓弹力图仪,检测项目包括反应时间(R)、凝固时间(K)、凝固角(α 角)、最大振幅(MA)。取静脉血进行离心处理,离心半径 10 cm,转速 3 000 r/min,时间 15 min,离心后采用免疫比浊法检测血浆 D-Dimer 水平,采用化学发光免疫分析法检测血浆 TAT 水平,试剂盒均购自广州万孚生物技术股份有限公司,检测步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 观察指标 (1)比较两组 TEG 各项指标、D-Dimer 及 TAT 水平。(2)根据 Khorana 评分对恶性肿瘤组患者的深静脉血栓风险进行评估: ≥ 3 分为高风险;1~2 分为中风险;0 分为低风险^[6]。根据风险分级将患者分为高风险组、中风险组和低风险组,比较各组 TEG 各项指标、D-Dimer 及 TAT 水平。(3)随访 3 个月,评估恶性肿瘤患者深静脉血栓发生情况,诊断依据:经超声、静脉造影等影像学检查确诊。并进行深静脉血栓危险因素分析,纳入因素包括手术史、化疗史、性别、年龄、TAT、D-Dimer、TEG 各项指标水平等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关进行相关性分析;采用多因素 Logistic 回归进行影响因素分析;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行诊断效能评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与恶性肿瘤组 TEG 各项指标、TAT、D-Dimer 水平比较 恶性肿瘤组 TAT 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组 D-Dimer 及 TEG 各项指标水平比较,差异无统计学意义($P >$

0.05), 见表 1。

2.2 恶性肿瘤组不同深静脉血栓风险患者 TEG 各项指标、TAT、D-Dimer 水平比较 对 200 例恶性肿瘤患者进行深静脉血栓风险评估, 结果显示, 高风险组 36 例, 中风险组 40 例, 低风险组 124 例。TAT 水平随着风险等级增加而升高, 差异有统计学意义($P <$

0.05); TEG 各项指标、D-Dimer 水平在不同深静脉血栓风险组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 相关性分析 相关性分析结果显示, TAT 水平与恶性肿瘤患者 Khorana 评分呈正相关($r = 0.682$, $P = 0.001$)。

表 1 对照组与恶性肿瘤组 TEG 各项指标、TAT、D-Dimer 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TAT(ng/mL)	D-Dimer(mg/L)	TEG			
				R(min)	K(min)	α 角($^{\circ}$)	MA(mm)
对照组	30	2.58 $\pm$ 0.51	2.05 $\pm$ 1.02	10.52 $\pm$ 2.31	3.65 $\pm$ 1.05	57.82 $\pm$ 10.28	60.28 $\pm$ 13.14
恶性肿瘤组	200	13.82 $\pm$ 2.65	2.41 $\pm$ 1.06	9.98 $\pm$ 2.25	3.29 $\pm$ 1.01	60.79 $\pm$ 11.14	64.82 $\pm$ 14.05
t		54.241	1.743	1.222	1.811	1.375	1.664
P		<0.001	0.083	0.223	0.071	0.171	0.098

表 2 恶性肿瘤组不同深静脉血栓风险患者 TEG 各项指标、TAT、D-Dimer 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TAT(ng/mL)	D-Dimer(mg/L)	TEG			
				R(min)	K(min)	α 角($^{\circ}$)	MA(mm)
低风险组	124	10.28 $\pm$ 2.04	2.36 $\pm$ 1.38	10.19 $\pm$ 2.31	3.41 $\pm$ 1.08	59.76 $\pm$ 10.57	63.81 $\pm$ 12.05
中风险组	40	15.97 $\pm$ 2.82 [*]	2.47 $\pm$ 1.42	9.89 $\pm$ 2.28	3.18 $\pm$ 1.06	61.37 $\pm$ 10.98	65.09 $\pm$ 13.81
高风险组	36	20.61 $\pm$ 3.64 ^{*#}	2.52 $\pm$ 1.41	9.38 $\pm$ 2.26	3.06 $\pm$ 1.03	61.93 $\pm$ 11.09	66.15 $\pm$ 14.07
F		255.851	0.233	1.782	1.824	0.743	0.519
P		<0.001	0.796	0.171	0.165	0.477	0.594

注:与低风险组比较,^{*} $P < 0.05$;与中风险组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.4 恶性肿瘤患者发生深静脉血栓的单因素分析 纳入的 200 例恶性肿瘤患者共有 37 例发生深静脉血栓, 其中 29 例来自高风险组, 5 例来自中风险组, 3 例来自低风险组, 其余 163 例患者未发生深静脉血栓。发生深静脉血栓患者有手术史、化疗史的人数比例及 TAT、D-Dimer、MA、 α 角水平高于未发生患者, R、K 水平低于未发生患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

2.5 恶性肿瘤患者发生深静脉血栓的多因素分析 将单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析模型, 结果显示, 有手术史、化疗史, TAT、D-Dimer、MA、 α 角水平升高, R、K 水平降低为恶性肿瘤患者发生深静脉血栓的独立危险因素($P < 0.05$), 见表 4。

2.6 恶性肿瘤患者发生深静脉血栓的预测模型及验证 根据多因素 Logistic 回归分析筛选的影响因素建立预测模型 $Y = -0.086 - 0.836 \times R - 1.257 \times K + 0.736 \times \alpha \text{ 角} + 1.274 \times \text{MA} + 1.336 \times \text{手术史} (\text{有手术史} = 1, \text{无手术史} = 0) + 1.153 \times \text{化疗史} (\text{有化疗史} = 1, \text{无化疗史} = 0) + 0.917 \times \text{D-Dimer} + 1.436 \times \text{TAT}$ 。ROC 曲线分析结果显示, 上述预测模型预测恶性肿瘤患者发生深静脉血栓的曲线下面积(AUC)为 0.856, 95%CI: 0.779~0.895, $P < 0.001$, 灵敏度

为 80.7%, 特异度为 85.6%, 见图 1。

表 3 恶性肿瘤患者发生深静脉血栓的单因素分析结果

因素	发生深静脉血栓(n=37)	未发生深静脉血栓(n=163)	χ^2/t	P
性别[n(%)]			0.224	0.636
男	23(62.16)	108(66.26)		
女	14(37.84)	55(33.74)		
年龄[n(%)]			0.290	0.590
≥ 55 岁	20(54.05)	96(58.90)		
< 55 岁	17(45.95)	67(41.10)		
手术史[n(%)]			12.029	0.001
有	30(81.08)	81(49.69)		
无	7(18.92)	82(50.31)		
化疗史[n(%)]			13.818	<0.001
有	27(72.97)	64(39.26)		
无	10(27.03)	99(60.74)		
TEG 各项指标($\bar{x} \pm s$)				
R(min)	7.85 $\pm$ 1.52	10.38 $\pm$ 2.05	7.073	<0.001
K(min)	2.75 $\pm$ 0.74	3.41 $\pm$ 0.82	4.496	<0.001
α 角($^{\circ}$)	68.96 $\pm$ 8.57	59.09 $\pm$ 9.28	6.226	<0.001
MA(mm)	70.82 $\pm$ 9.83	63.28 $\pm$ 8.63	4.673	<0.001
D-Dimer($\bar{x} \pm s$, mg/L)	3.85 $\pm$ 0.93	2.11 $\pm$ 0.86	10.943	<0.001
TAT($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	21.96 $\pm$ 4.25	12.26 $\pm$ 2.06	20.493	<0.001

表 4 恶性肿瘤患者发生深静脉血栓的多因素 Logistic 回归分析结果

变量	β	OR	95%CI	P
TEG 各项指标				
R	-0.836	2.354	1.257~4.823	0.011
K	-1.257	2.947	1.385~5.697	0.001
α 角	0.736	1.975	1.057~3.053	0.015
MA	1.274	2.936	1.524~4.369	0.001
手术史	1.336	2.863	1.152~4.637	0.001
化疗史	1.153	2.760	1.342~4.164	0.001
D-Dimer	0.917	2.371	1.248~3.482	0.005
TAT	1.436	3.025	1.417~4.793	0.001

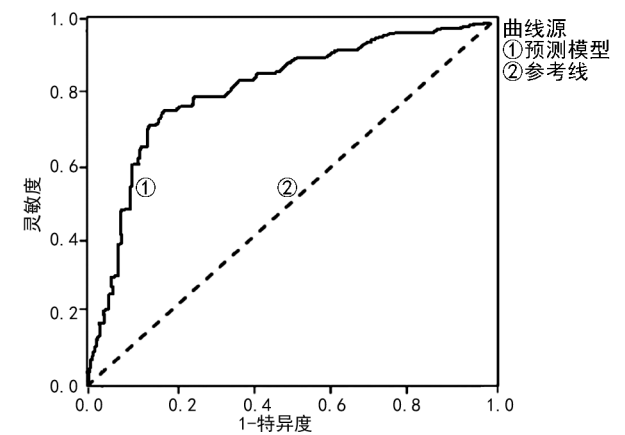


图 1 预测模型预测恶性肿瘤患者发生深静脉血栓的 ROC 曲线

3 讨 论

研究显示, D-Dimer、TEG 预测深静脉血栓的灵敏度均不高, 当恶性肿瘤患者进行血浆 D-Dimer 及 TEG 检测时尚未出现深静脉血栓, 且患者为中、低风险时, D-Dimer、TEG 检测对深静脉血栓的预测效果并不理想^[6-8], 考虑这也是导致本研究中对照组与恶性肿瘤组 D-Dimer、TEG 各项指标检测结果差异无统计学意义($P>0.05$)的可能原因。本研究后期随访发现, 深静脉血栓发生风险评估中的 5 例中风险及 3 例低风险患者发生了深静脉血栓, 笔者认为这是由于 Khorana 评分是从恶性肿瘤的类型、血小板计数、白细胞计数、血红蛋白水平、体质量指数等层面进行评估, 仅考察了被评估者的生理基础, 与深静脉血栓的直接关联不强, 因而该评分系统评估为低、中风险的患者依然可能出现深静脉血栓, 此外, 也可能与此 8 例患者长期卧床、缺乏运动等有关。

TAT 属于凝血酶合成的敏感标志物, 机体在血栓形成前凝血系统激活, 凝血酶大量合成, 随凝血机制的激活, TAT 水平同步上调, 其可反映血栓尚未形成前的凝血活动^[9-10]。血浆 TAT 可直接反映恶性肿瘤患者的深静脉血栓形成情况, 相对于 D-Dimer 及

TEG, 其对识别尚未形成深静脉血栓但有潜在风险的恶性肿瘤患者有较高的灵敏度, 在恶性肿瘤患者发生深静脉血栓风险升高的动态过程中, TAT 水平会逐渐升高, 通过监测 TAT 水平可及早发现有深静脉血栓发生风险的患者。BOZIC 等^[11] 在研究中指出, 血浆 TAT 水平在非深静脉血栓与深静脉血栓患者间比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 但 D-Dimer 诊断深静脉血栓的特异度、阳性预测值、阴性预测值均优于 TAT。该研究仅考察了上述指标对深静脉血栓的诊断价值, 未分析其对未发生深静脉血栓但有潜在风险患者的早期识别价值。

本研究证实, D-Dimer、TEG 各项指标、TAT 均为深静脉血栓发生的影响因素, 其中 TAT 可反映血栓形成前期的凝血反应, TAT 水平升高表明有凝血酶大量合成, 这也是预测深静脉血栓发生的重要依据^[12-13]。本研究中, 有手术史及化疗史也是恶性肿瘤患者发生深静脉血栓的独立危险因素, 手术、化疗是恶性肿瘤患者常用的治疗方式, 其中手术引起的机体创伤及应激反应促使凝血机制激活, 患者血液处于高凝状态, 导致深静脉血栓发生风险升高, 而化疗对瘤体的杀伤作用及引起的其他组织损伤可导致血管内皮损伤, 从而促使机体凝血因子合成增加, 导致深静脉血栓的形成^[14-15]。ROC 曲线分析结果显示, 采用影响因素构建的预测模型预测恶性肿瘤患者发生深静脉血栓的 AUC 为 0.856, 灵敏度为 80.7%, 特异度为 85.6%, 该模型具有较好的临床应用价值。

综上所述, TAT 对恶性肿瘤患者的深静脉血栓早期识别具有一定价值, 其与恶性肿瘤患者 Khorana 评分呈正相关。TAT、TEG 各项指标、D-Dimer、手术史、化疗史均是恶性肿瘤患者深静脉血栓发生的影响因素, 用上述指标建立的预测模型可用于恶性肿瘤患者深静脉血栓的早期识别。

参考文献

[1] 陈丽莉, 程晓萍, 白明宇, 等. 2013—2018 年营口市城市户籍居民恶性肿瘤死因分析[J]. 中国全科医学, 2020, 23(27): 3427-3432.

[2] ZHENG X, JIA R, LI Y, et al. Omega-3 fatty acids reduce post-operative risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after surgery for elderly patients with proximal femoral fractures: a randomized placebo-controlled, double-blind clinical trial[J]. Int Orthop, 2020, 44(10): 2089-2093.

[3] 胡书生, 王旭, 杨瑞芳, 等. D-二聚体和纤维蛋白原联合检测对恶性肿瘤合并深静脉血栓的诊断价值[J]. 国际生物医学工程杂志, 2019, 42(5): 388-392.

[4] 杭欣, 王春光, 张帅, 等. 彩色多普勒超声联合 D-二聚体对周围型下肢深静脉血栓筛查的价值[J]. 医学影像学杂志, 2020, 30(3): 475-478. (下转第 2255 页)

- descriptive study of cases between 2005—2016 in Norway [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(10):5667-5671.
- [11] 钱小星, 杨仁保, 周杭城. 嗜铬素 A、突触素联合神经内分泌激素检测对胃肠胰神经内分泌肿瘤诊断及预后临床价值[J]. *肝胆外科杂志*, 2015, 23(2):148-151.
- [12] 郭鑫, 李刚, 叶辰, 等. TOPK 抑制剂 HI-TOPK-032 对胰腺神经内分泌肿瘤 BON-1 细胞体外恶性表型的影响[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2021, 33(5):285-291.
- [13] 黄丹, 谭聪, 翁微微, 等. 胃肠胰高增殖活性神经内分泌肿瘤 60 例临床病理学特征和预后分析[J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(1):12-16.
- [14] 罗宴吉, 王猛, 陈洁, 等. RECIST 1.1 与 Choi 标准在舒尼替尼治疗胃肠胰神经内分泌肿瘤早期疗效评估的比较[J]. *影像诊断与介入放射学*, 2017, 26(2):97-102.
- [15] 王文婷, 彭钊, 邓祖亮, 等. 二甲双胍联合吉西他滨对胰腺癌细胞增殖、迁移及上皮间质转化的影响[J]. *山东医药*, 2021, 61(10):41-44.
- [16] 彭磊, 蒙春杨, 李金泽, 等. 吉西他滨较丝裂霉素治疗 TURBT 后非肌层浸润性膀胱癌的复发率低、毒副作用小:基于随机对照试验的荟萃分析[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(23):2978-2984.
- [17] 李梅, 宴豆, 罗杰, 等. 中药联合生长抑素类似物治疗晚期胃肠胰神经内分泌肿瘤的疗效分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(3):238-242.
- [18] 焦培培, 王超, 谭煌英. 生长抑素类似物在胃肠胰神经内分泌肿瘤中的治疗进展[J]. *癌症进展*, 2020, 18(18):1837-1839.
- [19] 刘淑妍, 刘艳艳, 王丽洁. CA724 联合 CEA、CA199 检测在胃肠道肿瘤诊断中的应用价值[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(83):128.
- [20] 陈兵, 文西年, 王云海. CEA mRNA、CK20 mRNA 在胃肠道肿瘤患者外周血、引流静脉血中的表达及临床意义[J]. *新疆医科大学学报*, 2004, 27(6):597-599.
- [21] MAROTTA V, ZATELLI M C, SCIAMMARELLA C, et al. Chromogranin A as circulating marker for diagnosis and management of neuroendocrine neoplasms: more flaws than fame[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(1):11-29.
- [22] ZHANG C, HUANG Y, LONG J, et al. Serum chromogranin A for the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms and its association with tumour expression[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17:1497-1504.
- [23] 邓会岩, 刘月平, 王心然, 等. 467 例胃肠道神经内分泌肿瘤的临床病理特征及淋巴结转移危险因素分析[J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(3):287-292.
- [24] 王军, 李杭, 李国梁, 等. 血清肿瘤标志物在胃肠胰神经内分泌肿瘤中的表达情况[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2018, 26(10):783-786.
- [25] 叶显辉, 兰尧, 许辉琼. 醋酸奥曲肽微球治疗胃肠胰神经内分泌肿瘤的疗效观察[J]. *实用医院临床杂志*, 2020, 17(4):136-139.
- [26] 贺锐锐, 李丽. 欧洲药物管理局和美国食品药品监督管理局关于注射用醋酸奥曲肽微球人体生物等效性研究指导原则比较及相关考虑[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(13):1752-1756.
- [27] 乐静, 赵涛, 刘爱林. 胃肠胰神经内分泌肿瘤中血管表皮生长因子的表达与淋巴结转移的关系及意义[J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(1):7-9.
- [28] 李梅, 马剑波, 吴芸好, 等. 血清 SCML2 在胃肠胰神经内分泌肿瘤中的表达及临床意义[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(3):251-256.

(收稿日期:2021-12-06 修回日期:2022-04-11)

(上接第 2249 页)

- [5] 卢东赫, 刘凤华. 血栓弹力图肝素酶对比试验在下肢深静脉血栓中的应用[J]. *临床血液学杂志(输血与检验)*, 2019, 32(2):96-98.
- [6] 李双萍, 和雪改, 毛毅敏. 改良 Khorana 评分对初诊肺癌患者静脉血栓栓塞症的预测价值[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27(11):85-88.
- [7] LIN C Y, LIU W C, CHIANG M H, et al. Myasthenic crisis and late deep vein thrombosis following thymectomy in a patient with myasthenia gravis: a case report [J]. *Medicine*, 2020, 99(15):e19781.
- [8] 田国祥, 武云涛, 姚璐, 等. D-二聚体在老年患者发生急性血栓性疾病时的变化及临床意义[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(9):36-39.
- [9] NATSUM ED A M, UZUKA T, WATANABE J, et al. High incidence of deep vein thrombosis in the perioperative period of neurosurgical patients[J]. *World Neurosurg*, 2018, 112:e103-e112.
- [10] GARY J L, SCHNEIDER P S, GALPIN M, et al. Can thrombelastography predict venous thromboembolic events in patients with severe extremity trauma? [J]. *J Orthop Trauma*, 2016, 30(6):294.
- [11] BOZIC M, BLINC A, STEGNAR M. D-dimer, other markers of haemostasis activation and soluble adhesion molecules in patients with different clinical probabilities of deep vein thrombosis [J]. *Thromb Res*, 2002, 108(2/3):107-114.
- [12] 李秀翠, 蒋华, 姜维美, 等. D-dimer 及 PF1+2 与晚期恶性肿瘤患者静脉血栓栓塞症的相关性的研究[J]. *肿瘤学杂志*, 2014, 20(3):234-236.
- [13] 郝宝岚, 王艳, 叶显坪, 等. 乳腺良恶性疾病患者血栓弹力图检测价值[J]. *中国肿瘤*, 2017, 26(3):236-240.
- [14] 黄静, 阳志军, 张洁清, 等. 妇科恶性肿瘤并发深静脉血栓形成的危险因素及预后影响因素分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(10):762-769.
- [15] 李润生, 邢壮杰, 赵晖, 等. 恶性肿瘤并发下肢深静脉血栓形成的临床分析[J]. *中国医药*, 2011, 6(3):367-369.

(收稿日期:2021-12-11 修回日期:2022-03-16)