



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.04.007
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2017.04.007
Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(4):443-449.

· 专题研究 ·

术前 D-二聚体及纤维蛋白原含量与胃肠道间质瘤患者预后的关系

蔡华霞^{1,2}, 王曙逢¹

(1. 西安交通大学第一附属医院 普通外科, 陕西 西安 710061; 2. 西安一四一医院 普通外科, 陕西 西安 710089)

摘要

目的: 探讨术前血浆 D-二聚体 (D-D) 及纤维蛋白原含量 (FIB) 对胃肠道间质瘤 (GIST) 患者术后预后的预测价值。

方法: 收集 2010 年 1 月—2015 年 12 月手术治疗的 170 例 GIST 患者临床病理及随访资料, 分析术前 D-D 及 FIB 水平与患者预后的关系。

结果: 170 例 GIST 患者中男 91 例, 女 79 例; 多见于 50~70 岁年龄段; 肿瘤原发部位最常见于胃 (122 例, 71.8%), 其次为小肠 (34 例, 20.0%)。全组术后 3、5 年无复发生存率 (RFS) 分别为 85%、75%。以生存结局 (出现转移或复发) 为状态变量的 ROC 曲线显示, D-D 与 FIB 的最佳截点值分别为 1.24 mg/L、3.24 g/L。单因素分析显示, D-D \geq 1.24 mg/L、FIB \geq 3.24 g/L、NIH 危险度分级中高危、肿瘤直径 $>$ 5 cm 及胃以外部位肿瘤均与 GIST 患者术后 3、5 年 RFS 降低有关 (均 $P < 0.05$); 多因素分析显示, D-D ($RR=0.382$, 95% $CI=0.151\sim 0.967$, $P=0.042$)、FIB ($RR=0.123$, 95% $CI=0.035\sim 0.430$, $P=0.001$)、肿瘤 NIH 危险度分级 ($RR=0.149$, 95% $CI=0.042\sim 0.524$, $P=0.003$) 是影响 GIST 患者术后预后的独立危险因素。GIST 患者 NIH 危险度分级与 D-D、FIB 之间均存在明显相关性 ($r=0.648$ 、 0.868 , 均 $P < 0.01$)。

结论: 术前血浆 D-D 及 FIB 可作为预测 GIST 患者术后预后的参考指标。

关键词

胃肠道间质肿瘤; 纤维蛋白原; 纤维蛋白纤维蛋白原降解物; 预后
中图分类号: R735

Association of preoperative plasma levels of D-dimer and fibrinogen with prognosis of patients with gastrointestinal stromal tumor

CAI Huaxia^{1,2}, WANG Shufeng¹

(1. Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 2. Department of General Surgery, Xi'an 141 Hospital, Xi'an 710089, China)

Abstract

Objective: To investigate the value of preoperative plasma levels of D-dimer (D-D) and fibrinogen (FIB) in predicting the postoperative prognosis of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST).

Methods: The clinicopathologic and follow-up data of patients with GIST undergoing surgical treatment from January 2010 to December 2015 were collected. The relations of preoperative D-D and FIB levels with the

收稿日期: 2017-01-21; 修订日期: 2017-03-18。

作者简介: 蔡华霞, 西安交通大学第一附属医院住院医师, 主要从事普通外科肿瘤方面的研究。

通信作者: 王曙逢, Email: dawn@mail.xjtu.edu.cn

prognosis of patients were analyzed.

Results: Of the 170 GIST patients, 91 cases were male and 79 cases were female, ages mainly ranged from 50 to 70 years, and the primary tumors were mostly located in the stomach (122 cases, 71.8%) followed by the small intestine (34 cases, 20.0%). The 3- and 5-year recurrence free survival rate (RFS) of the entire group was 85% and 75%, respectively. The ROC curves with survival outcome (occurrence of metastasis or recurrence) as state variable demonstrated that the optimal cut-off point for D-D and FIB was 1.24 mg/L and 3.24 g/L, respectively. Univariate analysis showed that $D-D \geq 1.24$ mg/L, $FIB \geq 3.24$ g/L, moderate and high NIH risk categories, tumor diameter greater than 5 cm, and extra-gastric location were significantly associated with the reduced postoperative 3- and 5-year RFS of GIST patients (all $P < 0.05$); multivariate analysis revealed that D-D ($RR=0.382$, 95% $CI=0.151-0.967$, $P=0.042$), FIB ($RR=0.123$, 95% $CI=0.035-0.430$, $P=0.001$) and tumor NIH risk category ($RR=0.149$, 95% $CI=0.042-0.524$, $P=0.003$) were independent risk factors for postoperative prognosis of GIST patients. There was significant correlation between tumor NIH risk category and either D-D or FIB in GIST patients ($r=0.648$; 0.868 , both $P < 0.01$).

Conclusion: Preoperative plasma levels of D-D and FIB can potentially be used as predictors for postoperative outcome of GIST patients.

Key words Gastrointestinal Stromal Tumors; Fibrinogen; Fibrin Fibrinogen Degradation Products; Prognosis

CLC number: R735

胃肠道间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 是一类起源于胃肠道间叶组织的肿瘤, 主要起源于胃肠道的Cajal细胞 (intestinal cell of Cajal, ICC), 绝大多数间质瘤特异性表达CD117与DOG1^[1]。GIST早期可无任何症状和体征, 往往是在健康查体或别的手术过程中发现^[2]。对常规放疗、化疗不敏感, 手术切除是主要的有效治疗方法。但GIST术后复发转移率高达40%~80%, 绝大多数发生于首次切除的2年内, 有些分化程度高的肿瘤, 甚至在10年以上复发^[3]。一旦出现复发转移, 再次手术疗效不佳。故需要一种简便的方法能够预测GIST的预后, 以便早期给予干预治疗。近年来, 国内外学者对恶性肿瘤患者血浆D-二聚体 (D-D) 和纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 水平异常有许多报道, 肿瘤细胞可直接或间接地影响血液流变学改变, 主要表现为凝血和纤溶异常^[4]。FIB是血浆中含量最高的凝血因子, 同时也是血浆中主要的急性时相反应蛋白, 在感染、炎症、创伤、手术、组织坏死、恶性肿瘤等多种情况下, 其均呈现出不同程度的升高^[5-7]。对于肿瘤细胞, FIB能够刺激肿瘤血管生成, 从而直接导致肿瘤进展, 有研究^[8-9]发现结直肠癌患者术后预后与术前FIB升高相关。而国内目前尚缺乏血浆FIB及其他凝血指标水平与GIST的相关研究。为此我们回顾性分析了170例行根治手术GIST患者的临床

资料, 收集患者术前D-D及FIB, 分析其与GIST术后生存的关系, 明确术前D-D及FIB在预测GIST患者术后预后方面的临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集自2010年1月1日—2015年12月31日间在西安交通大学第一附属医院收治且行GIST根治手术、符合入组标准的患者170例, 记录患者术前血浆D-D及FIB。

纳入标准: (1) 有明确的病理诊断, 确诊为原发GIST, 且术前未行甲磺酸伊马替尼 (格列卫) 等靶向治疗; (2) 在我院行GIST根治切除术; (3) 有完整的病例档案、随访资料及相关检查、检验结果。排除标准: (1) 既往接受过术前新辅助治疗或已转移复发无法手术者; (2) 无明确手术病理诊断或术后病理提示为其他组织来源恶性肿瘤者; (3) 近2个月内曾使用雌激素、肾上腺皮质激素、抗凝剂如阿司匹林等影响凝血功能药物者; (4) 患有凝血异常疾病者; (5) 随访资料不全。

1.2 研究内容

观察指标包括性别、年龄、术前D-D、FIB和肿瘤大小及部位, 术后肿瘤危险度分级等。其中, 血液学的指标均为术前最后一次检测的实验

室结果。凝血均为凝血6项检查,血浆D-D正常范围为0~1.0 mg/L, FIB正常范围为2.00~4.00 g/L。其中D-D、FIB等指标的最佳截点值取值基于ROC曲线选取。GIST危险度分级参照2008年改良版美国国立卫生署(NIH)GIST危险分级标准^[10]。

1.3 随访

170例患者均采用门诊复诊或电话方式进行随访,记录患者术后恢复、复查情况以及复发转移、死亡等。术后两年内每3个月随访1次,以后每6个月随访1次,5年后每年随访1次。局部复发或转移均经多排螺旋CT或核磁、胃肠镜等至少1项影像学检查证实。无复发生存时间(recurrence free survival, RFS)定义为自接受根治性手术至出现肿瘤复发或远处转移所经历的时间。随访截止日期为2016年12月1日,仍然存活且无肿瘤复发或远处转移的影像学证据患者,或由于非GIST原因导致死亡的患者定义为截尾数据。

1.4 统计学处理

采用ROC曲线评估各指标的预测能力,选取各指标的最佳截点值。Kaplan-Meier法估算RFS并使用Log-rank法检验做单因素分析;筛选有意义的指标纳入Cox比例风险模型,采用向前法筛选影响GIST术后生存的独立危险因素。记录危险因子及其回归系数(B)、标准误(SE)、危险比(risk ratio, RR)。Cox模型的基本形式为: $h(t, x) = h_0(t) \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p)$ 。其中,x表示可能影响生存的诸因素,也成为协变量。t表示生存时间,h(t, x)称为具有协变量x的个体在t时刻的风险函数,h₀(t)称为基线风险函数。风险函数定义为具有协变量x的个体在活过t时刻以后在t到t+Δt这一很短时间内死亡概率与Δt之比的极限值。参数β_i(i=1, 2, …, p)为总体回归系数。分类变量各指标之间相关性分析采用χ²检验。以上统计学分析均使用SPSS 18.0软件完成,P<0.05为有统计学差异。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共纳入170例行根治性手术的原发GIST患者,随访期间有共有24例出现转移复发,因复发死亡15例,因车祸死亡1例。术后RFS为1~80个月,中位RFS为32个月。男91例(53.5%),女79例(46.5%),男女比例为1.15:1。年龄

19~80岁,中位年龄61岁,<61岁者78例,≥61岁者92例,发病主要集中在50~70岁患者。胃间质瘤122例,非胃间质瘤48例(小肠34例,直肠8例,结肠2例,食管1例,盆腔3例)。按照2008年改良版GIST危险度分级标准,极低危、低危、中危、高危患者分别为18、65、37、50例。肿瘤直径范围为0.5~29 cm,肿瘤直径中位数为5 cm,≤5 cm者97例,>5 cm者73例。

以生存结局(出现转移或复发)为状态变量绘制ROC曲线(图1)选取指标的最佳截点值。本研究中,当D-D为1.24 mg/L时,曲线下面积为0.739,灵敏度为0.708,特异度为0.760,Youden指数最大值0.469,95%可信区间(CI)为0.629~0.850,故以1.24 mg/L作为D-D指标的最佳截点值;当FIB为3.24 g/L时,曲线下面积为0.758,灵敏度为0.875,特异度为0.616,Youden指数最大值0.491,95% CI为0.666~0.850,故以3.24 g/L作为FIB指标的最佳截点值(图1)。

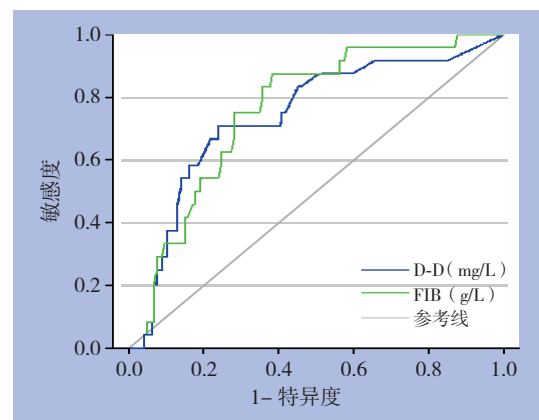


图1 D-D、FIB评估GIST患者生存结局的ROC曲线
Figure 1 ROC curves of D-D and FIB for predicting survival outcomes of the GIST patients

2.2 单因素分析

用Kaplan-Meier法绘制生存曲线和Log-rank检验对生存曲线进行比较,结果显示,GIST患者D-D≥1.24 mg/L、FIB≥3.24 g/L、NIH危险度分级的中高危组、肿瘤直径>5 cm及发生在胃以外部位均与GIST术后差的预后有关(均P<0.05)。而其性别、年龄与术后复发无关(均P>0.05)。即GIST患者D-D、FIB等水平越高,NIH危险度分级的恶性潜能越大、肿瘤直径越大,患者RFS率越低,预后越差;发生在胃以外部位的GIST预后差于发生在胃部位的GIST。术后3、5年总RFS率分别为85%、75%(表1)(图2)。

表 1 GIST 患者病理资料与预后关系的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of relations of clinicopathologic features with prognosis in GIST patients

因素	n	RFS (%)		95% CI	P	因素	n	RFS (%)		95% CI	P
		3 年	5 年					3 年	5 年		
性别						肿瘤部位					
男	91	80	75	61.170~72.862	0.498	胃	122	92	85	67.968~76.637	0.001
女	79	90	80	56.828~65.996		非胃	48	76	55	42.703~56.229	
年龄 (岁)						FIB (g/L)					
< 61	78	85	81	58.018~66.650	0.406	< 3.24	95	95	95	75.248~80.253	<0.01
≥ 61	92	83	78	61.508~73.445		≥ 3.24	75	65	50	48.878~62.958	
NIH 危险度分级						D-D (mg/L)					
极低、低危	83	97	95	73.805~80.329	<0.01	< 1.24	118	95	88	70.09~88.603	<0.01
中高危	87	80	65	50.488~62.245		≥ 1.24	52	65	55	46.163~62.647	
肿瘤大小 (cm)											
≤ 5	97	95	95	75.130~80.262	<0.01						
> 5	73	63	55	49.388~63.256							

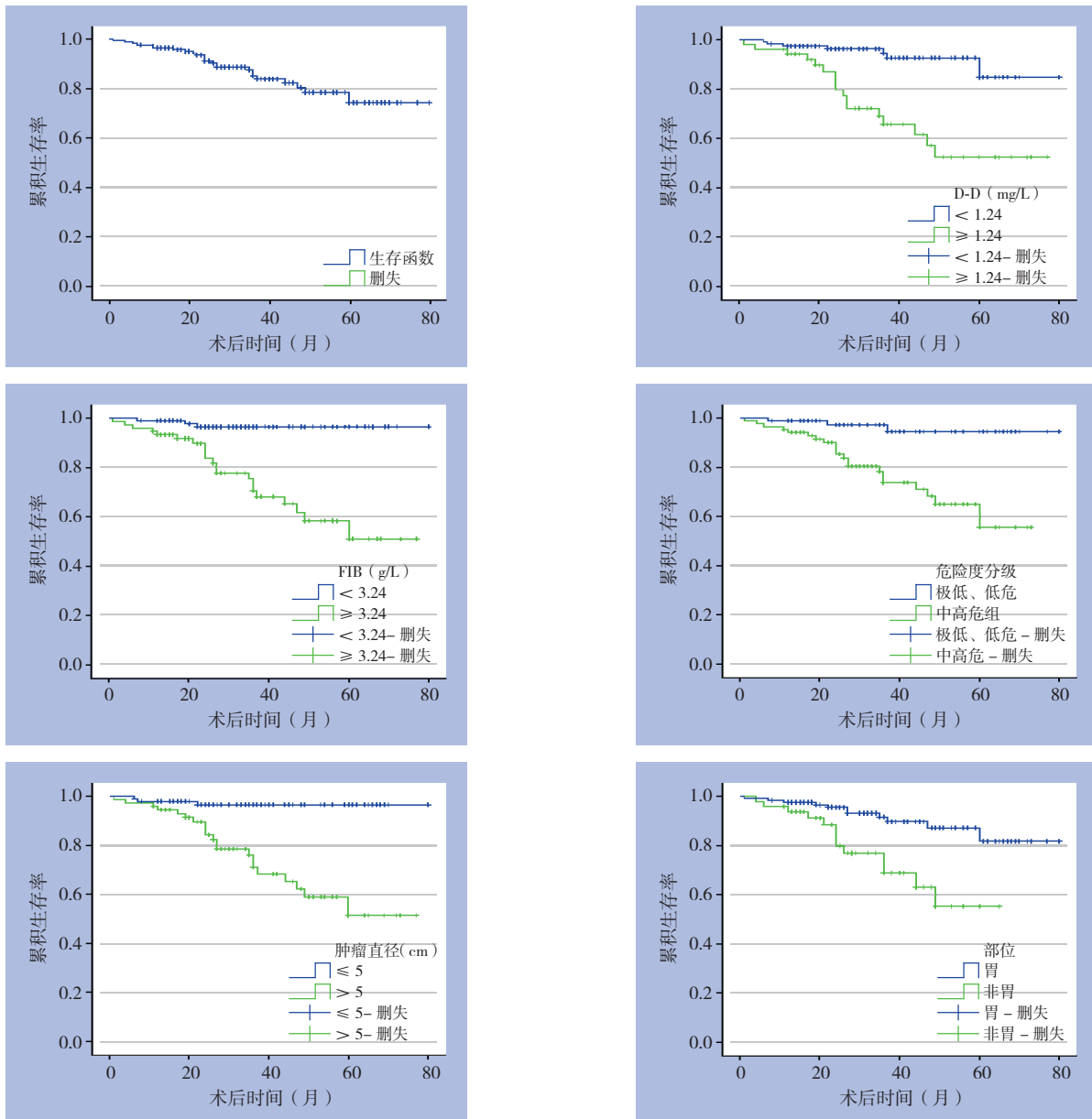


图 2 全组 GIST 患者 RFS 曲线及不同因素分组患者 RFS 曲线比较

Figure 2 RFS curve of the entire group of GIST patients and comparison of RFS curves between GIST patients grouped by different factors

2.3 多因素分析

将单因素分析结果中有统计学意义的因素通过向前法纳入Cox比例风险模型,并以是否服用格列卫等分子靶向治疗为基线分层后(表2),结果显示,D-D、FIB、NIH危险度分级均是影响GIST患者术后复发的独立危险因素(均 $P < 0.05$),其RR值分别为0.382、0.123、0.149,其相应的RR 95% CI分别为0.151~0.967、0.035~0.430、0.042~0.524;提示升高的D-D、FIB及恶性潜能

高的NIH危险度分级分别较相应的正常组GIST术后复发风险增加0.382、0.123、149倍。Cox模型表达式为: $h(t, x) = h_0(t) \exp(0.964 D-D + 2.095 FIB + 1.903 \text{危险度分级})$ 。表达式右边指数部分取值越大,则风险函数 $h(t, x)$ 越大,预后相对越差,称为预后指数(prognostic index, PI)。本研究 $PI = 0.964 D-D + 2.095 FIB + 1.903 \text{危险度分级}$ 。即升高的D-D、FIB、危险度分级与GIST差的预后呈正相关。

表2 分层后GIST患者病理因素与预后关系的多变量分析

Table 2 Multivariate analysis of relations of clinicopathologic features with prognosis in GIST patients after stratification

项目	B	SE	Wald χ^2	P	RR (95% CI)
NIH危险度分级	-1.903	0.641	8.814	0.003	0.149 (0.042~0.524)
FIB	-2.095	0.638	10.779	0.001	0.123 (0.035~0.430)
D-D	-0.964	0.474	4.128	0.042	0.382 (0.151~0.967)

2.4 相关性分析

NIH危险度分级与D-D、FIB之间的相关性分析表明,NIH危险度分级与D-D、FIB之间存在中等程度相关(均 $P < 0.01$),其相关系数 r 分别为0.648、0.868,且NIH危险度分级与FIB之间的相关性强于与D-D之间的相关性(表3)。

表3 NIH危险度分级与FIB、D-D的相关性

Table 3 Correlation between the NIH risk category and FIB or D-D levels

项目	极低、低危(n)	中高危(n)	χ^2	P
FIB (g/L)				
< 3.24	83	12	128.040	<0.01
≥ 3.24	0	75		
D-D (mg/L)				
< 1.24	83	35	74.471	<0.01
≥ 1.24	0	52		

3 讨论

GIST是源于Cajal细胞或间充质干细胞的消化道肿瘤,是一种最常见的起源于非上皮细胞的间叶组织的肿瘤,其发病率每年约为1~2/10万^[11]。GIST可发生于胃肠道任何部位,偶尔也可见于胃肠道外^[12],如肠系膜、腹腔、盆腔、卵巢,也可罕见发生于肝脏、胰腺、前列腺、膀胱和阴道等^[13]。本研究发现,GIST患者年龄集中在19~80岁,中位年龄61岁,发病主要集中在50~70岁患者;170例GIST患者中,男91例,女79例,男女比例为1.15:1,男性发病率略高于女性。据报道^[14],GIST最常发生在胃(60%~70%),其次为小

肠(25%~35%),本研究中胃间质瘤122例,占71.8%(122/170);小肠34例,占20%(34/170),与前述报道基本相符。

GIST临床表现无特异性,起病隐匿,消化道出血、腹部不适及腹部肿块是GIST常见的症状^[15]。对传统的放疗、化疗不敏感^[16],目前主要的方法是手术切除联合格列卫等分子靶向治疗,但术后复发转移率高。一旦出现复发转移,再次手术疗效不佳。另外,由于靶向治疗药物费用昂贵及副作用,很多患者无法持续坚持服用。本研究170例患者中NIH分级的中高危组87例患者,术后服用格列卫治疗的只有61例。故需要一种简便的方法能够预测GIST的预后,以便早期给予干预治疗。

由于肿瘤的异质性以及病理情况的多样性,肿瘤患者的预后情况和治疗效果往往存在较大差别。本研究中170例GIST患者3年、5年RFS率分别为85%、75%,与研究^[17]报道的3、5年生存率分别是54%、42%的结果不同,考虑可能与本研究纳入的病例不包括术前已有转移的患者有关。

在这种情况下,探索既可以诊断GIST,又可以评估其预后的标志物成为GIST研究的重要方向。据报道^[18],恶性肿瘤的发生与发展过程常常伴随凝血功能的紊乱,表现为患者凝血功能亢进,抗凝系统功能减退。恶性肿瘤的进展与凝血、纤溶功能异常表现密切相关,可发生凝血、抗凝和纤溶的失衡,使患者处于高凝状态,这种状态对肿瘤的生长与转移起着非常重要的作用^[19]。而FIB是一种重要的凝血因子,即凝血因子I,是凝血过程中的主要蛋白,其水平在胃癌、肺癌等

多种恶性肿瘤患者中被发现异常升高,可作为诊断及评估疗效的指标^[20]。有研究^[4]显示, FIB及其降解产物的血浆含量在患癌时增高,可以增强血小板对癌细胞的黏附,从而有利于癌细胞转移。另有研究^[21]指出,在恶性肿瘤患者中,术前FIB水平较低者其术后复发率较低,相反,术前存在高纤维蛋白原血症者,其术后复发率较高且复发后FIB水平会进一步升高。提示血浆FIB水平的变化可能对恶性肿瘤患者治疗的疗效有预测价值。

D-D是交联纤维蛋白降解的一个稳定的最终产物^[22],其结果是纤维蛋白的形成和溶解,其在凝血异常的疾病中升高,如弥散性血管内凝血、深静脉血栓形成、肺栓塞和冠心病。研究^[23-24]表明,90%的癌症患者存在凝血障碍,如缩短的凝血酶原时间、部分凝血活酶时间,增加的因子II、V、VIII、IX、XI、XII、FIB及纤维蛋白降解产物,且升高的血浆D-D与多种恶性疾病的预后不良有关,包括肺癌、结直肠癌、卵巢癌、胃癌和乳腺癌^[25]。

基于目前国内关于D-D、FIB变化水平同GIST预后的关系研究尚少,本研究回顾性分析了170例GIST患者,研究术前D-D、FIB与GIST预后之间的关系。发现除性别、年龄外,D-D、FIB、GIST危险度分级、肿瘤大小及部位均与GIST术后预后有关($P<0.05$);且从多因素分析的Cox模型表达式“ $h(t, x) = h_0(t) \exp(0.964 D-D + 2.095 FIB + 1.903 \text{危险度分级})$ ”中可以看出,D-D、FIB、GIST危险度分级均是影响GIST术后复发的独立危险因素。即D-D、FIB值越大,NIH危险度分级的恶性潜能越高,预后越差。另外,从前述表4可知,D-D、FIB值的变化与NIH危险度分级的恶性潜能等级呈中等程度的正相关。这更进一步提示在临床上运用血D-D、FIB、GIST的NIH危险度分级来判断GIST的生物学行为和预测预后是有效的方法。

目前GIST尚无理想的肿瘤标志物,D-D、FIB为术前常规检验的凝血指标,检测方法简便、快速、敏感性高、损伤小、费用低,因此D-D、FIB可考虑作为GIST辅助诊断及判断预后的参考指标,对临床工作有较大裨益。本研究的不足之处在于,为回顾性研究,存在不可避免的局限性,有潜在的偏倚。但该研究的结论可以为相关研究指出下一步研究方向,本研究结论支持D-D、FIB等凝血相关标记物及NIH危险度分级作为GIST术后预后指标,但该结论尚需进一步证实。

参考文献

- 王进,贾宗良,樊林,等.腹腔镜胃间质瘤切除的可行性与安全性的肿瘤位置匹配对照研究[J].中国普通外科杂志,2016,25(4):581-586. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.019.
Wang J, Jia ZL, Fan L, et al. Feasibility and safety of laparoscopic resection for gastric stromal tumor: a tumor location matched case-control study[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(4):581-586. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.019.
- 孙涛,郭晋,谢余澄,等.胃肠间质瘤的临床病理分析[J].临床误诊误治,2012,25(9):76-79. doi:10.3969/j.issn.1002-3429.2012.09.035.
Sun T, Guo J, Xie YC, et al. Clinicopathological analysis of gastrointestinal stromal tumors[J]. Clinical Misdiagnosis and Mistherapy, 2012, 25(9):76-79. doi:10.3969/j.issn.1002-3429.2012.09.035.
- 张云,曹晖,汪明,等.181例胃间质瘤的临床病理及预后分析[J].中华胃肠外科杂志,2009,12(2):150-154. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2009.02.018.
Zhang Y, Cao H, Wang M, et al. Analysis of clinicopathology and prognosis in 181 patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2009, 12(2):150-154. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2009.02.018.
- 黄喜顺,邓立新,邱耀辉,等.早期胃癌筛查血清学指标研究进展[J].临床误诊误治,2016,29(8):109-116. doi:10.3969/j.issn.1002-3429.2016.08.035.
Huang XS, Deng LX, Qiu YH, et al. Progress of serum markers for early gastric cancer screening[J]. Clinical Misdiagnosis and Mistherapy, 2016, 29(8):109-116. doi:10.3969/j.issn.1002-3429.2016.08.035.
- 喻晓洁,张一清,竺鹏飞.宫颈癌手术前后血浆纤维蛋白原和D-二聚体水平变化[J].中国妇幼保健,2013,28(3):418-420. doi:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2013.28.12.
Yu XJ, Zhang YQ, Zhu PF. Changes of plasma fibrinogen and D-dimer levels before and after cervical cancer surgery[J]. Maternal & Child Health Care of China, 2013, 28(3):418-420. doi:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2013.28.12.
- 刘彦洁,杨慧君,蔡世洁,等.非小细胞肺癌患者纤维蛋白原状态与预后的相关性探讨[J].临床肺科杂志,2014,19(2):326-328. doi:10.3969/j.issn.1009-6663.2014.02.047.
Liu YJ, Yang HJ, Cai SJ, et al. Correlative study between fibrinogen and prognosis in patients with non-small cell lung cancer[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2014, 19(2):326-328. doi:10.3969/j.issn.1009-6663.2014.02.047.
- 汪晓东,刘丹,吕东昊,等.结直肠癌血清纤维蛋白原和炎性介质、肿瘤标志物的术前诊断价值[J].肿瘤防治研究,2010,37(5):566-569. doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2010.05.021.
Wang XD, Liu D, Lu DH, et al. Values for Preoperative Staging of Fibrinogen, Inflammatory Mediators and Tumor Markers in Colorectal Cancer[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2010, 37(5):566-569. doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2010.05.021.
- Tang L, Liu K, Wang J, et al. High preoperative plasma fibrinogen

- levels are associated with distant metastases and impaired prognosis after curative resection in patients with colorectal cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2010, 102(5): 428–432. doi: 10.1002/jso.21668.
- [9] Son HJ, Park JW, Chang HJ, et al. Preoperative plasma hyperfibrinogenemia is predictive of poor prognosis in patients with nonmetastatic colon cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(9): 2908–2913. doi: 10.1245/s10434-013-2968-8.
- [10] 王坚, 喻林, 刘颖. 胃肠间质瘤病理诊断和分子检测[J]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35(4):369–374.
- Wang J, Yu L, Liu QY. Pathological diagnosis and molecular assay of gastrointestinal stromal tumor[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2015, 35(4):369–374.
- [11] 罗云, 王崇树, 魏寿江, 等. 巨大胃肠道间质瘤39例临床分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(10):1383–1388. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.008.
- Luo Y, Wang CS, Wei SJ, et al. Giant gastrointestinal stromal tumors: a clinical analysis of 39 cases[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(10):1383–1388. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.008.
- [12] Goh BK, Chok AY, Allen JC Jr, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are independent prognostic factors for surgically resected gastrointestinal stromal tumors[J]. *Surgery*, 2016, 159(4):1146–1156. doi: 10.1016/j.surg.2015.10.021.
- [13] 廖辉军, 聂剑宏, 吴新军. 原发性肝脏间质瘤并颈部淋巴结转移1例并文献复习[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(1):116–120. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.01.019.
- Liao HJ, Nie JH, Wu XJ. Primary hepatic stromal tumor with metastasis to cervical lymph nodes: a case report and literature review[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(1):116–120. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.01.019.
- [14] 李桂臣, 陈旭春, 成东华, 等. 十二指肠间质瘤29例的诊治分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(3):352–356. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.03.018.
- Li GC, Chen XC, Cheng DH, et al. Diagnosis and management of duodenal gastrointestinal stromal tumors: a review of 29 cases[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2014, 23(3):352–356. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.03.018.
- [15] 隋翔宇, 胡三元. 胃肠间质瘤的相关研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(10):1411–1415. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.020.
- Sui XY, Hu SY. Research progress dealing with gastrointestinal stromal tumor[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2014, 23(10):1411–1415. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.020.
- [16] 闵凯, 曹峰瑜, 任骏, 等. 靶向治疗高危胃肠道间质瘤的临床疗效[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(10):1408–1411. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.10.007.
- Min K, Cao FY, Ren J, et al. Clinical effect of imatinib targeted therapy on high risk gastrointestinal stromal tumor[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(10):1408–1411. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.10.007.
- [17] Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, et al. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors[J]. *Arch Surg*, 2001, 136(4): 383–389.
- [18] 蔡军, 尹杰, 张军, 等. 胃癌患者血浆D-二聚体检测的临床意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2014, 13(11):894–896. doi:10.3969/j.issn.1671-4695.2014.11.013.
- Cai J, Yin J, Zhang J, et al. Measurement of plasma D-dimer in gastric cancer patients and its clinical significance[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2014, 13(11):894–896. doi:10.3969/j.issn.1671-4695.2014.11.013.
- [19] 庄华章, 陈永杰. 高凝状态相关指标在结直肠癌患者手术前后的变化及术式的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(4):458–461. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.04.011.
- Zhuang HZ, Chen YJ. Pre-and postoperative changes of parameters related to hypercoagulability in colorectal patients and the influence of mode of operation[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2014, 23(4):458–461. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.04.011.
- [20] Lee JH, Hyun JH, Kim DY, et al. The role of fibrinogen as a predictor in preoperative chemoradiation for rectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(1):209–215. doi: 10.1245/s10434-014-3962-5.
- [21] 苏毓. 高纤维蛋白原血症同胃癌术前临床病理参数的关系及预后分析[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- Su Y. The association between hyperfibrinogenemia and clinicopathological factors, and the survival analysis of Gastric Cancer[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2015.
- [22] Afshar M, Hamilton P, Seligmann J, Lord S, et al. Can D-Dimer Measurement Reduce the Frequency of Radiological Assessment in Patients Receiving Palliative Imatinib for Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)?[J]. *Cancer Invest*, 2015, 33(8):347–353. doi: 10.3109/07357907.2015.1047504.
- [23] Diao D, Wang Z, Cheng Y, et al. D-dimer: not just an indicator of venous thrombosis but a predictor of asymptomatic hematogenous metastasis in gastric cancer patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e101125. doi: 10.1371/journal.pone.0101125.
- [24] Tekeşin K, Bayrak S, Esatoğlu V, et al. D-Dimer and Carcinoembryonic Antigen Levels: Useful Indicators for Predicting the Tumor Stage and Postoperative Survival[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016:4295029. doi: 10.1155/2016/4295029.
- [25] Liu L, Zhang X, Yan B, et al. Elevated plasma D-dimer levels correlate with long term survival of gastric cancer patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e90547. doi: 10.1371/journal.pone.0090547.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 蔡华霞, 王曙逢. 术前D-二聚体及纤维蛋白原含量与胃肠道间质瘤患者预后的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(4):443–449. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.04.007

Cite this article as: Cai HX, Wang SF. Association of preoperative plasma levels of D-dimer and fibrinogen with prognosis of patients with gastrointestinal stromal tumor[J]. *Chin J Gen Surg*, 2017, 26(4):443–449. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.04.007