

非鳞非小细胞肺癌患者血清D-二聚体水平与EGFR基因突变关系探讨

苗玉昂¹, 崔 芹¹, 郑钦亮², 张雪梅¹, 蔡静静¹

¹济宁医学院附属医院呼吸与危重症医学科, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院儿科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年12月31日; 录用日期: 2026年5月20日; 发布日期: 2026年5月29日

摘 要

目的: 探讨非鳞状非小细胞肺癌患者血清D-二聚体水平与EGFR基因突变的关系及其临床意义。方法: 回顾性纳入187例局部晚期或转移性非鳞NSCLC患者, 根据EGFR状态分为突变组(n = 113)与野生组(n = 74)。比较两组基线D-二聚体水平, 通过ROC曲线分析其预测EGFR突变的效能, 并采用Kaplan-Meier法分析其与无进展生存期的关系。结果: EGFR突变组血清D-二聚体水平显著高于野生组[(1.27 ± 0.86) μg/mL vs (0.83 ± 0.61) μg/mL, P < 0.01]。ROC曲线显示, D-二聚体预测EGFR突变的AUC为0.682 (P < 0.01), 最佳截断值为0.94 μg/mL。在EGFR突变组中, D-二聚体高水平患者的中位PFS显著缩短(9.4个月 vs 13.7个月, P < 0.05)。结论: 血清D-二聚体水平与EGFR基因突变显著相关, 对突变状态具有一定的预测价值, 且是EGFR突变患者预后的潜在评估指标。

关键词

非鳞状非小细胞肺癌, D-二聚体, EGFR基因突变, 预测价值

Correlation between Serum D-Dimer Level and EGFR Gene Mutation in Patients with Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer

Yumao Miao¹, Qin Cui¹, Qinliang Zheng², Xuemei Zhang¹, Jingjing Cai¹

¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: December 31, 2025; accepted: May 20, 2026; published: May 29, 2026

Abstract

Objective: To explore the correlation between serum D-dimer level and EGFR gene mutation in patients with non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) and its clinical significance. **Methods:** A total of 187 patients with locally advanced or metastatic non-squamous NSCLC were retrospectively enrolled and divided into the mutation group (n = 113) and the wild-type group (n = 74) according to EGFR status. The baseline D-dimer levels of the two groups were compared, the efficacy of D-dimer in predicting EGFR mutation was analyzed by ROC curve, and the relationship between D-dimer and progression-free survival (PFS) was evaluated by Kaplan-Meier method. **Results:** The serum D-dimer level in the EGFR mutation group was significantly higher than that in the wild-type group [(1.27 ± 0.86) μg/mL vs (0.83 ± 0.61) μg/mL, P < 0.01]. ROC curve analysis showed that the AUC of D-dimer for predicting EGFR mutation was 0.682 (P < 0.01), with the optimal cut-off value of 0.94 μg/mL. In the EGFR mutation group, the median PFS of patients with high D-dimer levels was significantly shorter than that of patients with low D-dimer levels (9.4 months vs 13.7 months, P < 0.05). **Conclusion:** Serum D-dimer level is significantly correlated with EGFR gene mutation, which has certain predictive value for EGFR mutation status and is a potential prognostic evaluation indicator for patients with EGFR mutations.

Keywords

Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer, D-Dimer, EGFR Gene Mutation, Predictive Value

Copyright © 2026 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

肺部恶性肿瘤的罹患率及病死率在世界范围内均居首位，其中非小细胞肺癌(NSCLC)构成了其核心病理学分类[1]。近年来，针对表皮生长因子受体(EGFR)基因突变的靶向药物，尤其是EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的应用，显著改善了相应突变晚期患者的预后，使肺癌治疗步入精准医学时代[2]。

然而，EGFR 基因检测目前仍面临费用较高、报告周期较长等现实挑战，在一定程度上限制了其可及性。D-二聚体为交联纤维蛋白裂解后所形成的片段，可作为衡量个体高凝倾向及纤维蛋白溶解系统过度活跃的一项灵敏标志物，现有研究表明，恶性肿瘤患者常存在凝血功能异常，且EGFR 信号通路可能与凝血系统的激活存在交互作用[3]。本研究旨在通过分析非鳞 NSCLC 患者血清 D-二聚体水平与 EGFR 基因突变状态的关系，探讨其作为 EGFR 突变辅助预测标志物的潜在临床价值。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

采用回顾性研究设计，连续纳入 2024 年 12 月至 2026 年 6 月期间就诊于济宁医学院附属医院呼吸内科，罹患局部晚期或出现远处转移的非鳞状非小细胞肺癌的患者。

纳入标准：1) 年龄 ≥ 18 周岁；2) 经 CT 引导下肺穿刺活检术或支气管镜活检等检查，经由组织学检查确认为该病理类型[4]；3) TNM 分期属 IIIB 至 IV 期；4) 入院治疗前具有完整的 EGFR 基因检测结果及基线血清 D-二聚体检测结果；5) 既往未接受过针对本次确诊的肺癌的任何外科手术、放疗、化疗、

免疫治疗或靶向治疗。

排除标准：1) 肺部占位性病变病理类型不明或非上皮源性肿瘤；2) 未行 EGFR 基因检测或检测结果不详；3) 入院时未检测血清 D-二聚体或检测结果缺失；4) 合并其他原发性恶性肿瘤；5) 临床分期为 I~IIIA 期，存在接受治愈性外科干预可能性的个体；6) 于纳入研究前三十日内，曾服用过抗凝或抗血小板类制剂；7) 合并能显著影响凝血功能的疾病或状态。

最终，共 187 例患者符合标准纳入研究。根据 EGFR 基因状态，将所有患者分为 EGFR 突变组(n = 113)与 EGFR 野生组(n = 74)。

2.2. 研究方法

资料与标本采集：通过医院电子病历系统，由两名研究员独立收集患者基线资料、EGFR 基因检测结果及治疗前血清 D-二聚体值。

EGFR 基因检测：运用二代测序(NGS)或扩增阻滞突变系统聚合酶链式反应(ARMS-PCR)技术，使用肿瘤组织、胸水或 ctDNA 标本进行检测。检测由本院实验室或第三方权威机构完成，质量控制合格。EGFR 基因突变定义为包括外显子 19 缺失、L858R、T790M 等在内的致病性突变。

D-二聚体检测：采集患者空腹静脉血，经离心获得血浆后，使用乳胶增强免疫比浊法及市售试剂盒进行检测。实验室正常参考值为 0~0.50 $\mu\text{g/mL}$ 。

治疗与随访：所有患者均依据 CSCO 指南(2024)接受标准一线治疗[5]：EGFR 敏感突变者予一线使用奥希替尼或阿美替尼治疗；野生型患者予培美曲塞 + 含铂化疗联合免疫或抗血管治疗。主要观察终点为无进展生存期(PFS)。

2.3. 统计学方法

本研究运用 SPSS 26.0 程序实施数据处理。对于服从正态分布的连续变量，以 $\bar{x} \pm s$ 进行描述，各组差异借助 t 检验加以判别。分类变量采用[n (%)]的形式展示，其组间差异的评估则选用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。运用受试者工作特征曲线，评价 D-二聚体对 EGFR 变异的预测价值，并计算曲线下面积以界定理想阈值。运用 Kaplan-Meier 法并结合 Log-rank 检验，对不同队列的无进展生存期差异进行比较。全部检验均取双侧，当 P 值低于 0.05 时，视作差别具有统计学上的显著意义。

3. 结果

3.1. 患者基线特征

两组患者在年龄、性别、吸烟史及临床分期等基线资料方面的比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)，表明两组基线资料均衡，具有可比性。详细数据见表 1。

Table 1. Comparison of baseline data between EGFR mutation group and wild-type group of patients
表 1. EGFR 突变组与野生组患者基线资料比较

指标	总体(n = 187)	EGFR 突变组(n = 113)	EGFR 野生组(n = 74)	t/ χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	63.72 \pm 8.41	64.18 \pm 8.63	62.97 \pm 8.06	t = 0.973	0.332
性别[n (%)]				$\chi^2 = 1.246$	0.264
男	104 (55.61)	66 (58.41)	38 (51.35)		
女	83 (44.39)	47 (41.59)	36 (48.65)		

续表

吸烟史[n (%)]				$\chi^2 = 0.887$	0.346
有	92 (49.20)	59 (52.21)	33 (44.59)		
无	95 (50.80)	54 (47.79)	41 (55.41)		
临床分期[n (%)]				$\chi^2 = 1.874$	0.392
IIIB 期	43 (22.99)	28 (24.78)	15 (20.27)		
IIIC 期	51 (27.27)	33 (29.20)	18 (24.32)		
IV 期	93 (49.73)	52 (46.02)	41 (55.41)		

3.2. D-二聚体在 EGFR 突变组与野生组的表达差异

对两组患者入院时的血清 D-二聚体水平进行比较。EGFR 突变组患者的 D-二聚体水平显著高于野生组，差异具有统计学意义($Z = -2.741$, $P = 0.006$)。见表 2。

Table 2. Comparison of serum D-dimer levels between the two groups of patients

表 2. 两组患者血清 D-二聚体水平比较

分组	n	D-二聚体($\mu\text{g/mL}$, $x \pm s$)	Z 值	P 值
EGFR 突变组	113	1.27 ± 0.86	-2.741	0.006
EGFR 野生组	74	0.83 ± 0.61		

3.3. D-二聚体对 EGFR 突变的预测价值

通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 D-二聚体水平对 EGFR 基因突变的预测效能。结果显示，预测 EGFR 基因突变的灵敏度为 71.68%，特异度为 62.16%。详见表 3 及图 1。

Table 3. Predictive value of D-dimer for EGFR gene mutation

表 3. D-二聚体对 EGFR 基因突变的预测价值

指标	AUC	标准误	P 值	最佳截断值($\mu\text{g/mL}$)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
D-二聚体	0.682	0.041	0.001	0.94	71.68	62.16	0.338

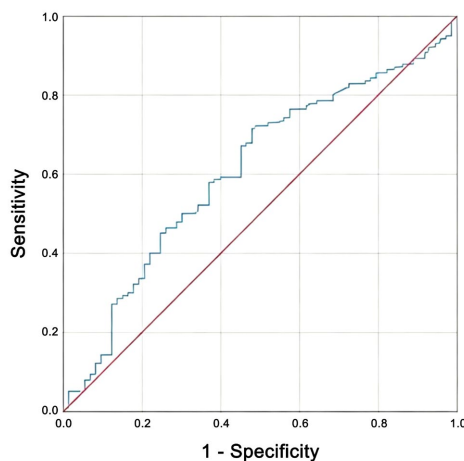


Figure 1. ROC curve of serum D-dimer in predicting EGFR gene mutation

图 1. 血清 D-二聚体预测 EGFR 基因突变的 ROC 曲线

3.4. D-二聚体与预后的关系

在 EGFR 突变组中, D-二聚体低水平组患者的中位 PF 显著长于高水平组, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.212, P = 0.022$)。见图 2。在 EGFR 野生组中, D-二聚体低水平组与高水平组患者的中位 PFS, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.754, P = 0.385$)。

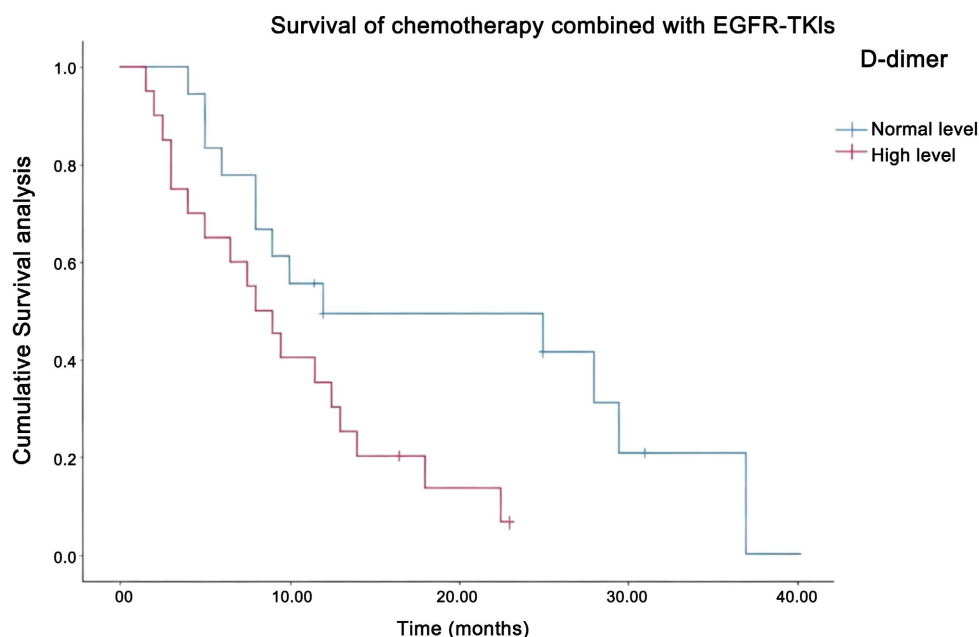


Figure 2. Kaplan-Meier curves of progression-free survival (PFS) in patients with different D-dimer levels in the EGFR mutation group

图 2. EGFR 突变组中不同 D-二聚体水平患者的无进展生存期(PFS) Kaplan-Meier 曲线

4. 讨论

本研究发现 EGFR 突变组患者的基线 D-二聚体水平显著高于野生组, 其核心分子机制并非单纯的“高凝状态”, 而是 EGFR 信号通路通过直接转录调控上调组织因子(Tissue Factor, TF)表达, 进而启动外源性凝血-纤溶级联反应。EGFR 突变(如外显子 19 缺失、L858R)可导致受体持续活化, 通过下游两条核心信号通路调控 TF 基因(F3 基因)转录: ① PI3K/Akt-NF- κ B 通路: EGFR 磷酸化激活 PI3K, 促使 Akt 入核磷酸化转录因子 NF- κ B, 后者直接结合 TF 启动子的 κ B 位点促进转录; ② MAPK/ERK-Sp1 通路: EGFR 介导的 ERK1/2 磷酸化增强转录因子 Sp1 的 DNA 结合活性, Sp1 与 TF 启动子 GC 盒结合放大其表达。基础研究证实, PC9 (EGFR 19del 突变)、H1975 (EGFR L858R/T790M 双突变)肺癌细胞的 TF mRNA 及蛋白水平显著高于 A549 (EGFR 野生型)细胞, 且 EGFR-TKI (如吉非替尼)可下调 TF 表达 40%~60%。TF 作为外源性凝血启动剂, 与凝血因子 VIIa 结合后激活凝血级联反应, 促使纤维蛋白原转化为交联纤维蛋白, 后续纤溶系统激活降解交联纤维蛋白, 导致其特征性片段 D-二聚体水平升高[6][7]。此外, EGFR 突变还可通过分泌 IL-6 等炎症因子形成正反馈, 进一步上调 TF 表达, 放大凝血-纤溶激活效应。

在当前临床实践中, 对于所有晚期非鳞 NSCLC 患者, 常规推荐进行 EGFR 等驱动基因检测。然而, 基因检测费用相对高昂, 且出结果需要一定时间。在这种情况下, 若患者血清 D-二聚体水平显著升高, 临床医生可以更有信心地将该患者判定为 EGFR 突变的高危人群, 从而优先安排或积极催促其进行基因检测, 缩短诊断等待时间, 为尽早启动靶向治疗创造条件。尤其在我国部分医疗资源相对紧张的地区,

D-二聚体或可作为一种有效的补充工具，辅助优化医疗资源的配置。

在 EGFR 突变型肺癌中，持续活化的 EGFR 信号不仅驱动肿瘤增殖，还通过微环境等多种方式促进治疗耐药和疾病进展。肿瘤细胞周围的纤维蛋白网络可以形成物理屏障，阻碍化疗药物或靶向药物的渗透[8]；激活的血小板可以释放诸如 TGF- β 等生长因子，直接刺激肿瘤细胞生长并诱导上皮-间质转化(EMT)，从而增强侵袭性和耐药性[9]；有基础研究指出，高 D-二聚体血浆环境中的血小板激活，与 Src 家族激酶等非受体酪氨酸激酶的活化有关，而这被认为是 EGFR-TKI 获得性耐药的机制之一[10]。因此，高 D-二聚体水平或许是体内存在一个对 TKI 治疗不敏感的、更具侵袭性的肿瘤亚克隆的间接标志。而在 EGFR 野生型患者中，其肿瘤的进展可能更多依赖于其他驱动基因或免疫逃逸机制，其与凝血系统的耦合程度可能不及 EGFR 突变型肿瘤紧密。

本研究存在若干局限性。单中心研究的样本量相对有限，存在选择偏倚，且研究仅检测了基线时的 D-二聚体水平，未能动态观察其在治疗过程中的变化及其与疗效的相关性。本研究主要关注 D-二聚体与 EGFR 突变的关系，未纳入其他可能影响凝血状态的混杂因素进行多因素分析。

综上所述，本研究证实了在非鳞 NSCLC 患者中，血清 D-二聚体水平与 EGFR 基因突变状态密切相关，并对 EGFR 突变患者的预后具有预测价值。D-二聚体有望成为一个经济、便捷的辅助生物标志物，用于 EGFR 突变的风险初筛和预后评估，且在资源有限的情况下，有助于临床决策的优化。

声明

本研究获得济宁医学院附属医院伦理委员会批准，批准号：2026-02-C011，患者均签署知情同意书。

基金项目

济宁市重点研发计划项目(编号：2024YXNS062)。

参考文献

- [1] 熊艳, 陈海文, 牛玉春, 等. 肺内和肺外小细胞癌基本临床特征的比较[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(5): 564-571.
- [2] 杨淑燕, 庄金满, 刘宇航, 等. 基于 CiteSpace 的肺癌免疫治疗研究的可视化分析[J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50(1): 43-51.
- [3] 冯畅, 郝吉庆. 外周血纤维蛋白原, D-二聚体与肺腺癌 EGFR-TKIs 疗效的相关性研究[J]. 中国疗养医学, 2023, 32(11): 1218-1223.
- [4] 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会, 周彩存. EGFR20 外显子插入突变非小细胞肺癌规范化诊疗中国专家共识(2023 版) [J]. 中国肺癌杂志, 2023, 26(5): 325-337.
- [5] 智欣欣, 任胜祥. 2023 年 CSCO 指南更新解读: IV 期驱动基因阴性非小细胞肺癌诊疗[J]. 实用肿瘤杂志, 2023, 38(5): 421-426.
- [6] 刘长营, 潘持国, 李云. 血浆和细胞微粒中组织因子检测的方法学研究进展[J]. 医学检验与临床, 2024, 35(10): 44-47.
- [7] 曾令泉. D-二聚体, 组织型纤溶酶原激活物, 纤溶酶原激活物抑制剂-1 及凝血功能联合评估脓毒症休克患者预后的价值[J]. 当代医学, 2024, 30(18): 24-28.
- [8] 王布, 邹芳, 袁胜芳, 等. EGFR 突变晚期非小细胞肺癌肿瘤微环境与 EGFR-TKI 耐药的关系[J]. 广东医学, 2023, 44(4): 408-412.
- [9] 戴佳丽. LINC00969 调控 NLRP3 介导的细胞焦亡促进肺癌 EGFR-TKIs 耐药机制研究[C]//2024 中国肿瘤标志物学术大会暨 CACA 整合肿瘤学高峰论坛暨第十七届肿瘤标志物青年科学家论坛暨中国肿瘤标志物产业创新大会. 南京: 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会, 2024: 226-227.
- [10] 钱晓涛, 胡格, 苏杰, 等. 晚期非小细胞肺癌患者纤维蛋白原、D 二聚体与表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂疗效的关系[J]. 癌症进展, 2021, 19(18): 1888-1891.